

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

540
N°

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLOME D'ETAT)

PAR

PROST Alain

Interne des Hôpitaux de Paris

Né, le 8 Septembre 1937

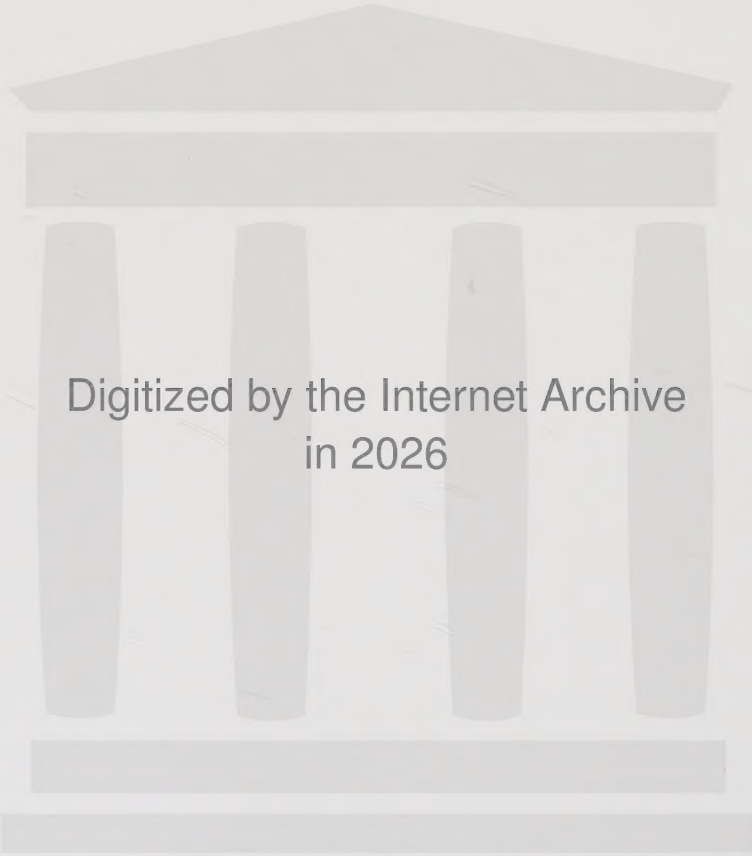
à RENNES (35)

Présentée et soutenue publiquement le 3 juin 1969

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES OSTEOPATHIES DE LA MALADIE
CŒLIAQUE DE L'ADULTE

A propos de 8 observations

Président : Monsieur le Professeur S. de SEZE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

PROST Alain

Interne des Hôpitaux de Paris

Né, le 8 Septembre 1937

à RENNES (35)

Présentée et soutenue publiquement le 3 juin 1969

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES OSTEOPATHIES DE LA MALADIE
CŒLIAQUE DE L'ADULTE**

A propos de 8 observations

Président : Monsieur le Professeur S. de SEZE



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), COSTE (F.), DEBRE (R.), DECHAUME (M.), GALLIARD (H.), GAUDARD d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LACOMME (M.), LAMY (M.), LAROCHE (G.), LELONG (M.), LEVY (Mlle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MADURO (R.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), TURPIN (R.), VERNE (J.).

Doyen : Georges BROUET

1^{er} assesseur : Daniel BARGETON — 2^e assesseur : Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

MM.	
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel..	CABROL (Ch.)
— ..	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie path.	DELARUE (J.)
à titre personnel..	NEZELOF (Ch.)
— ..	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	DESGREZ (P.)
—	POLONOVSKI (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel..	CARTIER (P.)
— ..	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	
à titre personnel..	BOURLIERE (F.)
— ..	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DJOURNO (A.)
—	DOGNON (A.)
à titre personnel..	KELLERSHOHN (L.)
— ..	GOUGEROT (L.)
— ..	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
à titre personnel..	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— ..	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel..	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expér. et comp.	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel..	LÆPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel..	DEJOURS (P.)
Physiologie et Biologie appl. aux sports....	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

MM.

1° MEDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie..	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine prév.	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit méd. et déontologie..	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
—	BRICAIRE (H.)
—	CORNET (A.)
—	HOUSSET (E.)
—	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel..	AZERAD (E.)
—	BOUR (H.)
Pathologie médicale à titre personnel	BROCARD (H.)
—	CAROLI (J.)
—	FACQUET (J.)
—	LAMBLING (A.)
—	LAUNAY (Cl.)
—	PAYET (M.)
—	PERRAULT (M.)
—	SIGUIER (F.)
—	WORMS (R.)
—	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thér. géné.	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

CHAIRES DE CLINIQUES :

Cliniques :

— cardiol. (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
— cardiol. (Broussais)	SOULIE (P.)
— dermatol. (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
— maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	DEGOS (R.)
— endocrinolog. (Pitié)	DECOURT (J.)
— malad. infect. (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
à titre personnel..	BASTIN (R.)
— malad. ment. et de l'encéph. (Ste-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)..	PICHOT (P.)
— malad. du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
— neurolg. (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel..	LHERMITTE (F.)
— neuro-psychiatrie infant. (Salpêtrière) ..	MICHAUX (L.)
— maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
à titre personnel (hématol.)..	ANDRE (R.)
—	BOUSSER (J.)
—	DREYFUS (B.)
— médicales : <i>Bicêtre</i> : DEPARIS (M.) - <i>Broussais</i> : MILLIEZ (P.) - <i>Cochin</i> : PEQUIGNOT (H.) - <i>Hôtel-Dieu</i> : BARIETY (M.) - <i>Pitié</i> : DREYFUS (G.) - <i>Saint-Antoine</i> : BOUDIN (G.) ; CONTE (M.) ; KOURILSKY (R.).	
— médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)

— thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..	LEMAIRE (A.)
Séméiologie médicale (Antoine-Chantin) ...	DOMART (A.)
— (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— (Pitié)	RAMBERT (P.)
— (Rothschild)	WOLFROMM (R.)

Cliniques :

— d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat) à titre personnel ..	DEBRAY (Ch.) GIBERTON (A.)
--	-------------------------------

Cliniques :

— médico-sociale du diabète sucré et des maladies métabol. (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
— néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
à titre personnel ..	RICHET (G.)
—	CROSNIER (J.)
— Génét. médic. (Enfants-Malades)	ROYER (P.)
— maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
— médicale infantile et de pédiat. sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
— pédiatrie (Trousseau)	BRISAUD (H.)
à titre personnel ..	LESOBRE (R.)
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent- de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel ..	OLONOVSKI (Cl.)

Cliniques :

— pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BROUET (G.)
à titre personnel ..	KREIS (B.)
—	MEYER (A.)
— rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
à titre personnel ..	FISCHGOLD (H.)
—	TUBIANA (M.)
—	CHERIGIE (E.)

Cliniques :

— rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
— rhumatol. (Lariboisière)	SEZE (S. de)
— toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2° CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	N...
Path. chirur. à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et path. obstét.	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expéri- mentale	MONSAINGEON (A.)

CHAIRES DE CLINIQUES :

MM.

Cliniques :

— carcinolog. (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)
— carcinologique chirurg. (Necker)	REDON (H.)
à titre personnel	BREHANT (J.)
— chirurgicales : <i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.) ; BAUMANN (J.) - <i>Cochin</i> : LEGER (L.) - <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.) - <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.) - <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.) - <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).	
— thérap. chirurg. (Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et Clinique chirurg. (Broussais)	POILLEUX (F.)
Séméiologie et Clinique chirurg. (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)

Cliniques :

— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Foch)	PADOVANI (P.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
— traumat. et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
— chirurg. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	
à titre personnel	FEVRE (M.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	CHIGOT (P.-L.)
— chirurgie thorac. (Laënnec)	DUBOST (Ch.)
à titre personnel	MATHEY (J.)
— chir. et gynéc. (Broca)	GAUDART d'ALLAINES (Cl. de)
— obstétric. (Baudelocque)	HUGUIER (J.)
— — (Saint-Antoine)	LEPAGE (F.)
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	MERGER (R.)
— neuro-chirurgie (Pitié)	VARANGOT (J.)
à titre personnel	DAVID (M.)
— ophtalmolog. (Cochin)	LEBEAU (J.)
— — (Hôtel-Dieu)	BREGEAT (P.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	OFFRET (G.)
— stomatol. (Salpêtrière)	AUBRY (M.)
— urologique (Cochin)	CERNEA (P.)
— — (Necker)	ABOULKER (P.)
	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bacténologie	LE MINOR (L.)
Biochimie médicale : CARTIER (P.) ; GONNARD (P.) ; NORDMANN (J.).	
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie : BESSIS (M.) ; BILSKI-PASQUIER (G.).	
Hygiène : BLANCHER (G.) ; CORRE-HURST (Mme L.).	
Médecine légale : CECCAL (P.) ; HADENGUE (A.) ; FOURNIER (E.).	
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale : COURSAGET (J.) ; GREMY (F.) ; PELLERIN (P.).	
Physiologie : DURAND (J.) ; GIRARD (Fr.) ; HUGELIN (A.).	
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

**D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS
DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES**

MM.

Pathologie chirurgicale RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.).

Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.).

Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.).

Conservateurs : Mme FORGET (F.), Mlles DUMAITRE (P.) ; LAURENT (H.) ; LE NOIR (G.).

Bibliothécaires : Mme CONTET (J.) ; Mlles DUROZOY (M.-F.) ; ROBERGE (D.) ; LE QUANG LINH (G.) ; REUGE (M.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MA FILLE MARIE-CATHERINE

A MON MAITRE,

Monsieur le Professeur S. de SEZE,
Professeur de Clinique Rhumatologique,
Médecin des Hôpitaux,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'honneur,

*Qui m'a fait le grand honneur de
présider cette thèse, et dont l'enseigne-
ment m'a été si enrichissant.*

Hommages respectueux.

A MON MAITRE,

Monsieur le Professeur Agrégé J. J. BERNIER,

*Qui m'a inspiré ce travail, et m'a
honoré de sa confiance et de sa
sympathie pendant tout mon Internat.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE (Hôpitaux de Rennes)

Monsieur le Professeur BOUREL

Monsieur le Professeur GUIHEUNEUC

Monsieur le Professeur PECKER

EXTERNAT (Hôpitaux de Paris)

Monsieur le Professeur GOSSET,

Monsieur le Professeur Agrégé BOUVIER

Monsieur le Professeur ALAJOUANINE

Monsieur le Professeur FAQUET

Monsieur le Professeur Agrégé AUSSANAIRE

Monsieur le Professeur VARANGOT

Monsieur le Docteur BETOURNE

Monsieur le Professeur DOMART (Int. Pr.)

INTERNAT des Hôpitaux de la Région Parisienne

Monsieur le Docteur HINAUT

INTERNAT des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Professeur AZERAD

Monsieur le Professeur Agrégé BERNIER

Monsieur le Docteur DUPUY

Monsieur le Professeur LAMBLING

Monsieur le Docteur MORIN

Monsieur le Docteur PARAF

Monsieur le Professeur de SEZE

A Monsieur le Professeur Agrégé HAZARD

A Monsieur le Professeur Agrégé LUBETZKI

A Monsieur le Professeur Agrégé BADER

A Monsieur le Professeur Agrégé LE QUINTREC

A Monsieur le Professeur Agrégé KAHN

A Monsieur le Docteur VALLIN

A Monsieur le Docteur PÉROL

A Monsieur le Docteur RAUTUREAU

A Monsieur le Docteur TRAD

A Monsieur le Docteur HIOCO et à ses collaborateurs,

Monsieur le Docteur BORDIER et Madame le Docteur MIRAVET

*pour leurs précieux conseils et leur
importante contribution à ce travail.*

A mon ami le Docteur J. Cl. RAMBAUD

*qui m'a guidé dans l'accomplissement
de ce travail,*

avec toute ma gratitude.

PLAN

- Introduction.
- Définitions.
- Historique.
- Observations personnelles.
 - ✦ Description.
 - ✦ Tableaux récapitulatifs.
- Discussion anatomoclinique et étiologique.
 - ✦ Fréquence globale des atteintes osseuses au cours de la maladie.
 - ✦ Fréquence et nature des ostéopathies révélatrices.
 - ✦ La maladie cœliaque de l'adulte, cause fréquente des ostéomalacies d'apport.
 - ✦ Diagnostic de la maladie cœliaque de l'adulte devant une ostéomalacie.
 - ✦ Les ostéopathies de la maladie cœliaque de l'adulte.
- Troubles parathyroïdiens.
 - ✦ Hyperparathyroïdisme secondaire.
 - ✦ Hypoparathyroïdisme fonctionnel.
- Pathogénie des ostéopathies de la maladie cœliaque de l'adulte.
- Traitement.

INTRODUCTION

Au cours de la maladie cœliaque de l'adulte, les atteintes osseuses sont très fréquentes, qu'elles aient ou non une traduction clinique.

Les cas d'atteintes osseuses révélant des formes frustes de la maladie, se multiplient. Il s'agit en règle d'ostéomalacies.

Rechercher une maladie cœliaque de l'adulte devant une ostéomalacie doit donc être systématique. Le diagnostic peut être toujours affirmé avec certitude ; il aura d'importantes conséquences thérapeutiques.

Huit cas d'ostéopathies au cours de maladies cœliaques de l'adulte ont été étudiés dans le Service du Professeur Agrégé BERNIER (Hôpital Saint-Lazare) de 1963 à 1968. Ces malades avaient été adressés par le Professeur de SEZE, le Docteur LIEVRE, le Docteur ALBOT, le Docteur MORIN, le Professeur COSTE, auxquels nous tenons à exprimer nos remerciements pour nous avoir permis d'utiliser leurs documents sans lesquels ce travail n'aurait pas été possible.

CHAPITRE I

D É F I N I T I O N S

La définition de la maladie cœliaque, comme celle de l'ostéomalacie et de l'ostéoporose, s'appuie actuellement essentiellement sur des *critères histologiques*. Mais un rappel historique est utile pour comprendre l'évolution des idées concernant la conception de ces maladies.

I — La maladie coeliaque de l'adulte

Une description précise des symptômes de la maladie cœliaque de l'adulte n'a été donnée que tardivement : c'est seulement en 1931 que THAYSEN dresse un tableau complet de la maladie et la rapproche de la maladie cœliaque de l'enfant, décrite dès 1888 par GEE. L'ignorance de la cause de cette malabsorption justifie l'appellation souvent utilisée à cette époque, de « stéatorrhée idiopathique ».

Mais en 1952, PAULEY constate, sur des prélèvements biopsiques faits lors de laparotomies dans trois cas de stéatorrhée idiopathique, des lésions villositaires jéjunales avec infiltration inflammatoire de la paroi, et les rend responsables des troubles de l'absorption. La pratique systématique des biopsies jéjunales perorales à partir de 1957 montre la constance de ces anomalies.

Les lésions du grêle, particulières à la maladie cœliaque, ont été bien décrites par RUBIN, MAC DONALD, HENDRIX et YARDLEY en particulier. Leur rappel nous permettra de *définir la maladie* :

- Les lésions les plus intenses siègent toujours à la partie proximale du grêle.
- Elles comportent quatre éléments associés :
 - une atrophie totale ou partielle des villosités intestinales,
 - une atteinte du revêtement épithélial,
 - une hyperplasie des glandes de Lieberkühn avec élévation de l'index mitotique,
 - un infiltrat inflammatoire du chorion à prédominance lymphoplasmocytaire.

Des lésions identiques ont été ultérieurement découvertes dans des cas sans stéatorrhée. Les deux termes de la dénomination « stéatorrhée idiopathiques » sont donc devenus impropres.

En 1950, DICKE montre au cours de la maladie cœliaque de l'enfant, le rôle nocif des farines de blé et de certaines autres céréales. Avec

WEIJERS et VAN de KAMER, il précise ensuite que le facteur responsable est une fraction protidique de ces céréales : la gliadine du gluten ; l'institution de régimes sans gluten fait disparaître les troubles chez les enfants étudiés. Constatée pour la première fois par Mac IVER (1952) l'efficacité de ce régime dans les cas de l'adulte a conduit à identifier totalement les formes de l'adulte et de l'enfant.

Cette intolérance au gluten, attestée par la disparition des troubles après mise au régime sans gluten constitua alors un élément nécessaire au diagnostic, l'autre élément étant la réapparition des troubles lors de la réintroduction du gluten dans le régime (FRAZER, 1962). Mais ce caractère n'est pas constamment retrouvé : toutes les statistiques comportent des cas résistant à l'exclusion du gluten (ainsi PINK et CREAMER, FINKEL et coll.). Cette sensibilité au gluten ne peut donc être utilisée pour définir la maladie, les termes « entéropathie au gluten », « entéropathie par intolérance au gluten », ne correspondant pas à la totalité des cas.

Des entéropathies, en tous points identiques à la maladie cœliaque de l'adulte, et comportant le même pourcentage de cas sensibles au régime sans gluten (HINDLE et CREAMER) ont été décrites au cours de nombreuses affections intestinales ou générales, en particulier au cours de lymphomes du grêle, de la sprue tropicale, d'épithéliomas digestifs ou extra-digestifs, de pancréatites chroniques, de certaines dermatoses, du diabète, d'agammaglobulinémies. Ainsi certains auteurs (comme HINDLE et CREAMER) distinguent une forme primitive, qui est la « maladie cœliaque », et des formes secondaires ou « syndromes cœliaques ».

Cependant, pour certaines au moins de ces maladies citées, il reste à savoir si leur découverte au cours d'une malabsorption avec atrophie de type « cœliaque », permet d'en faire la cause directe de l'atteinte intestinale, ou au contraire, si elles ne sont pas une conséquence ou une complication de cette atrophie, ou enfin s'il ne s'agit pas seulement d'une association fortuite.

Parmi nos huit cas, où l'atrophie du grêle a été prouvée par la capsule hydraulique de Ch. DEBRAY (DEBRAY et Coll., 1966) sept peuvent être classés dans la « maladie cœliaque », puisque aucun d'eux n'a présenté, tout au long de son évolution, de signes évocateurs d'une des affections dont on a décrit l'association à des lésions du grêle de type « cœliaque ». Le huitième était atteint d'un eczéma de type constitutionnel, dont les premières manifestations sont apparues en même temps que les troubles digestifs. Dans ce dernier cas, le régime sans gluten fut totalement inefficace, même associé aux corticoïdes. Parmi les six autres cas testés par le régime, cinq ont répondu de façon certaine ; le sixième cas n'a été amélioré que par l'adjonction de corticoïdes au régime.

En conclusion, nous utiliserons au cours de ce travail le terme de « *maladie cœliaque de l'adulte* », qui exprime l'identité de cette affection

avec la maladie de l'enfant ; nous le préférons à d'autres appellations, parfois utilisées dans la littérature : « sprue non tropicale », « sprue nostras », « sprue cœliaque ».

II — L'ostéomalacie

Un bref rappel historique permet de mieux comprendre l'évolution des idées concernant l'ostéomalacie.

La maladie des « os mous » ou des « os ramollis » est d'abord reconnue par les déformations osseuses qu'elle entraîne à un stade très avancé.

Dès le 19^e siècle, certains auteurs, comme TROUSSEAU, identifient l'ostéomalacie au rachitisme de l'enfant en raison d'analogies cliniques et des bons résultats obtenus dans les deux cas par l'huile de foie de morue. La maladie est déjà reconnue comme *un défaut de la minéralisation osseuse*.

Les signes radiologiques sont ensuite décrits : la déminéralisation osseuse, d'un aspect particulier, puis les pseudo-fractures ou stries décrites par LOOSER (1920) et MILKMAN (1930). Simultanément la découverte du syndrome biologique de l'ostéomalacie ainsi que sa transformation sous vitamine D (nom donné au facteur antirachitique par Mac COLLUM en 1925), font attribuer l'ostéomalacie à une *hypophosphocalcie*. Une étude faite à partir de 1925, dans le Nord de la Chine où l'ostéomalacie était alors très fréquente, par LIU, CHU et coll., par MAXWELL et coll., permet en particulier d'établir de façon décisive le rôle de la carence en vitamine D dans le déterminisme des ostéomalacies d'apport. ALBRIGHT en 1946 dresse la liste complète des étiologies de l'ostéomalacie.

Mais le tableau complet associant des signes biologiques et radiologiques typiques correspond aux formes sévères de la maladie. Les stries de Looser Milkman sont inconstantes ; une déminéralisation n'est détectable radiologiquement qu'après perte d'au moins 30 % du capital phosphocalcique osseux. Par ailleurs, le syndrome biologique peut être fruste ou manquer, et sa présence à l'inverse ne permet pas d'affirmer l'existence d'une ostéomalacie. C'est pourquoi il a paru nécessaire de s'appuyer sur des critères plus précis pour définir la maladie : ceci est rendu possible par l'étude *histologique du tissu osseux non décalcifié, avec mesures quantitatives* ; elle permet d'affirmer le défaut de calcification, l'ostéomalacie se définissant par l'association d'un excès de tissu ostéoïde non calcifié et d'une diminution de sa calcification (ARNSTEIN et coll., 1967).

L'excès de tissu ostéoïde (constaté dès 1885 par POMMER) est facilement affirmé dans les formes sévères, où les bordures ostéoïdes sont anormalement larges, c'est le cas pour nos observations dont les examens histologiques osseux interprétés par le Docteur BORDIER, ont été pratiqués sur des biopsies de crête iliaque, avec inclusion de tissu

osseux non décalcifié, selon la technique de MATRAJT, BORDIER, MARTIN et HIOCO ; dans les formes modérées, où ceci peut manquer, le meilleur signe est l'élévation significative du pourcentage de surface osseuse trabéculaire recouverte de tissu ostéoïde (MATRAJT et coll., 1967).

Mais un excès de tissu ostéoïde non calcifié peut être vu dans d'autres ostéopathies, en particulier la maladie de Paget, l'hyperparathyroïdisme primaire. Le fait caractéristique de l'ostéomalacie par rapport aux autres affections est le défaut de calcification de ce tissu ostéoïde, attesté par la diminution significative du nombre de fronts de calcification. Pour l'affirmer, il suffit de compter la proportion de bordures ostéoïdes ayant un front de calcification (MATRAJT et coll., 1967). Une autre méthode donne des résultats semblables : une technique de fluorescence utilisant la tétracycline (RAMSER J.R. et coll.).

III — L'ostéoporose et l'ostéoporomalacie

L'ostéoporose ou « atrophie osseuse » se définit par une diminution globale du volume de tissu osseux ; elle se caractérise donc à l'examen histologique par un amincissement et une raréfaction des travées du tissu osseux spongieux, et par un amincissement des corticales osseuses.

Une ostéoporomalacie est réalisée quand une atrophie osseuse est associée au processus ostéomalacique.

CHAPITRE II

HISTORIQUE

LES OSTEOPATHIES AU COURS DE LA MALADIE COELIAQUE DE L'ADULTE

Parmi les troubles du métabolisme phosphocalcique au cours de la maladie cœliaque de l'adulte, *la tétanie* a été décrite en premier lieu : YOUNG, en 1903, rapporte le cas d'une femme de 59 ans présentant des crises graves avec laryngo-spasmes. LANGMEAD en 1911 fait une étude complète des tétanies au cours des stéatorrhées. L'hypocalcémie responsable est attribuée ensuite à une malabsorption du calcium. FINDLAY et SHARPE en 1919, à propos d'un cas de tétanie chronique grave, associée à une diarrhée, constatent l'existence d'une stéatorrhée et en font la cause de la malabsorption calcique. Ils notent aussi la rétention anormale du calcium injecté, qui ne modifie pas les troubles hypocalcémiques. BARRACH et MURRAY en 1920 tirent les mêmes conclusions à propos d'un autre cas de sprue compliquée de tétanie.

Les troubles osseux ont été décrits plus tardivement.

Certes, au cours de la maladie cœliaque de l'enfant, des lésions osseuses avaient été signalées dès 1912 par Mac CRUDDEN et FALES, qui rapportaient le cas d'un enfant de 10 ans avec « ostéoporose » et fractures multiples.

Mais chez l'adulte, la maladie était considérée comme plus rare, et les troubles en étaient mal connus. Ce n'est qu'en 1927 qu'on trouve la première description de lésions osseuses : HOLST rapporte l'observation d'une malade présentant de nombreuses fractures « spontanées ». Ce cas princeps mérite d'être résumé :

Une femme danoise de 33 ans, n'ayant jamais quitté son pays, souffre de diarrhée chronique, compliquée après 5 ans d'évolution, de tétanie, d'amyotrophie importante avec altération extrême de l'état général. L'examen montre le tableau typique de la « sprue » : stomatite aphteuse, signes de tétanie, météorisme abdominal, diarrhée abondante avec stéatorrhée majeure, anémie mégaloocytaire. Deux ordres de faits sont décrits pour la première fois : une paraplégie spasmodique, et surtout des lésions osseuses costales, attestées par des tuméfactions situées aux angles costaux. Les radiographies montrent des fractures spontanées bilatérales sur les 7^e, 8^e et 9^e côtes ; leur description semble correspondre à des stries. Il n'y a pas d'étude du métabolisme phosphocalcique.

La malade meurt d'hémorragies digestives d'origine jéjunale. Malheureusement l'examen nécropsique ne comprend pas d'étude histologique de l'os. Holst pense que la fragilité anormale des os provient des déperditions calciques considérables par les fèces.

En 1932, BENNETT, HUNTER et VAUGHAN font une étude complète des lésions osseuses au cours de la « stéatorrhée idiopathique ». Dans leur série de 15 cas, tous Anglais et n'ayant jamais quitté la Grande-Bretagne, et comportant des adultes et des adolescents, les lésions du squelette, constantes, entraînent dans sept cas des déformations osseuses importantes ; ces lésions osseuses sont rapportées à la stéatorrhée, également constante. Les constatations radiologiques et histologiques font parler surtout d'ostéomalacie. Une tétanie est survenue dans 14 cas. Les auteurs constatent la bonne corrélation entre le chiffre des phosphatases et le degré d'activité des lésions osseuses ; par des bilans calciques, ils notent les fuites fécales très importantes et les pertes urinaires très diminuées. Ils signalent enfin dans cinq cas une phosphatémie élevée, au-dessus de 50 mg ‰, et ils envisagent sans pouvoir le prouver une insuffisance parathyroïdienne.

Déjà le déficit en vitamine D est rendu responsable des troubles phosphocalciques des stéatorrhées.

En 1930, LINDER et HARRIS l'affirment après étude de 3 cas de tétanie au cours de stéatorrhées de l'adulte sur lesquels ils ont pratiqué des bilans du Ca et du P et étudié l'action thérapeutique de l'ergostérol irradié. En particulier l'un des trois cas concerne une femme de 33 ans présentant des douleurs osseuses. Les auteurs émettent l'hypothèse qu'il s'agit d'une ostéomalacie, équivalent chez l'adulte du rachitisme vitaminoprive de l'enfant, en constatant qu'après administration d'ergostérol irradié, « une amélioration très lente de la maladie survient, les grandes douleurs disparaissent, la marche cesse d'être une torture et une certaine augmentation de la densité osseuse est notée ».

En 1931, THAYSEN remarque que les troubles osseux sont comparables aux ostéomalacies de famine survenues pendant la guerre de 1914-1918. Il note la disparition des douleurs osseuses dans deux cas de sprue non tropicale par irradiation ultraviolette, et il en conclut que ces atteintes osseuses doivent relever d'une carence en vitamine D.

Dès 1927, PARSON avait tiré les mêmes conclusions sur les déformations osseuses de la maladie cœliaque de l'enfant : elles sont semblables au rachitisme vitaminoprive sur les plans clinique, biologique et thérapeutique puisqu'elles peuvent être traitées ou prévenues par l'administration de vitamine D.

Les cas rapportés sont en règle des *ostéomalacies*. Outre les observations déjà citées, il en est de même pour les malades de WENDT, de LANGMEAD, puis les observations de HEROLD, ANDERSON, STRANG, etc.

Certaines publications parlent d'ostéoporose ; mais il semble s'agir en fait d'ostéoporomalacies. Il en est ainsi par exemple pour le cas de HOLMES et STAR.

En 1935, LANGMEAD rapporte le premier cas sans diarrhée, où l'ostéomalacie révéla la maladie.

Dans leur revue sur l'ostéomalacie et le rachitisme, ALBRIGHT et coll., en 1946, accordent une place importante à la « stéatorrhée idiopathique », dont ils rapportent deux cas parmi leurs 9 cas d'ostéomalacie.

La fonction parathyroïdienne est étudiée en 1948 par ALBRIGHT et REIFENSTEIN : ils précisent les troubles parathyroïdiens au cours de l'ostéomalacie (de la « stéatorrhée idiopathique » en particulier) et créent le terme d'*hyperparathyroïdisme secondaire* ; ils expriment ainsi que l'hyperplasie parathyroïdienne qu'ils constatent, correspond à une sécrétion accrue d'hormone. Ils le définissent comme un état où les besoins de l'organisme en parathormone sont accrus.

DAVIES, DENT et WILLCOX, en 1956, rapportent une observation d'*hyperparathyroïdisme tertiaire* au cours d'une maladie cœliaque de l'adulte compliquée d'ostéomalacie. L'exérèse de deux adénomes parathyroïdiens entraîna la guérison définitive des lésions osseuses.

Un *hypoparathyroïdisme* est plus rarement constaté. Ses particularités ont été étudiées surtout par JACKSON, FOURMAN, KLOTZ.

La fréquence des *ostéomalacies révélatrices de la maladie* est attestée par les cinq cas rapportés par JUERGENS, SCHOLZ et WOLLHEGER en 1956. La possibilité d'ostéopathie sévère au cours de formes sans *stéatorrhée* est prouvée par le cas publié par MOSS, WATERHOUSE et TERRY en 1965. C'est le premier en date.

Le traitement de ces ostéopathies semble d'abord résolu par la vitamine D à hautes doses : après les premiers cas déjà cités, on peut mentionner ALBRIGHT et coll. (1946), ANDERSON (1950), STRANG (1951)... Mais l'amélioration obtenue n'est souvent que transitoire, elle peut même manquer. NASSIM et coll. (1959) montrent la fréquence d'une résistance, relative ou absolue, au traitement vitaminique même appliqué par voie parentérale. Ils démontrent que cette *vitaminorésistance* est constamment vaincue par la mise au régime sans gluten.

Dans ces dernières années, les observations d'ostéomalacies révélatrices de la maladie cœliaque de l'adulte se sont multipliées : ainsi les cas de BENSON et coll. (1964), LICHTWITZ et PARLIER (1965, tome III), ROSS et coll. (1966, B), DEBRAY et coll. (1968) etc. Mais il faut surtout citer les travaux de THOMPSON et coll. (1966), de MIRAVET et coll. (1967), mettant en évidence la malabsorption de la vitamine D par un test utilisant la vitamine D marquée au tritium ; les études osseuses histologiques systématiques faites par ROSS et coll. (1966, A), par BORDIER et coll. (1968) révélant la très grande fréquence des ostéomalacies latentes ; ces derniers auteurs ont en outre mis en évidence, par des biopsies osseuses répétées, la guérison de l'ostéopathie sous l'effet du seul régime sans gluten.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS PERSONNELLES

I. — CAS N° 1

M. DEB... Roger, né le 6-9-1924, employé de bureau, entre dans le service le 13 mai 1967, adressé par le Docteur ALBOT et le Docteur LIEVRE pour exploration d'une diarrhée chronique associée à une ostéomalacie.

I. -- ANTÉCÉDENTS

Dans les antécédents familiaux, on note qu'une de ses deux enfants, une fille de 12 ans, souffre de diarrhée intermittente.

Les antécédents personnels sont dominés exclusivement par des troubles digestifs évoluant depuis l'enfance.

II. -- HISTOIRE DE LA MALADIE

Les troubles digestifs datant de l'enfance sont faits d'épisodes de diarrhée alternant avec des phases de constipation.

Dès l'âge de 5-6 ans, le malade s'est plaint de douleurs abdominales à type de coliques, accompagnées de selles liquides ; on avait déjà noté alors que les selles étaient « volumineuses ». Ces troubles ont même motivé une hospitalisation aux Enfants Malades, qui ne conduit à aucune conclusion précise. Ils persistent durant toute l'enfance et l'adolescence, faits de deux à trois crises annuelles.

En 1949, au décours d'une hépatite virale, la diarrhée s'accroît de façon durable, nécessitant lors des poussées un traitement par charbon et Lactéol. A partir de cette date, les troubles sont faits d'alternances de diarrhée et de constipation se reproduisant 3 à 4 fois par mois. A partir de 1958, le malade constate que le nombre (2 à 5 selles par jour) et le poids des selles augmentent, et qu'elles sont plus liquides.

En 1960, il est hospitalisé dans le Service du Docteur ALBOT, où on conclut à une « colite acide » ; un traitement par des ferments lactiques l'améliore, mais les troubles réapparaissent 6 mois après, à l'arrêt du traitement. Le Docteur Albot ajoute alors au traitement un régime sans féculents, qui **exclut pratiquement le gluten**. L'amélioration est nette de 1961 à 1964. Depuis 1960, le malade également ne boit plus de lait, car celui-ci exagère la diarrhée.

En fin décembre 1964, après des écarts de régime, survient une crise diarrhéique sévère. Même incident en décembre 1965. Au décours de cette dernière crise, l'amélioration avec le traitement précédent (renforcé par des antispasmodiques et du NOVISMUTH) n'est pas nette.

III. -- ÉTUDE DES TROUBLES OSSEUX

En décembre 1966, apparaissent des **douleurs lombaires**, d'installation insidieuse, nettes à la marche, calmées par le repos. Ces lombalgies sourdes, en barre, vont du rachis lombosacré à la crête iliaque gauche. Elles restent diurnes et ne sont pas exacerbées par les efforts de toux ou de défécation.

En mars 1967, s'y associent des **douleurs thoraciques** bilatérales, réveillées par les mouvements et la pression.

Le malade est hospitalisé dans le Service du Docteur Lièvre (Hôpital de La Pitié) le 22-3-1967, où est porté le diagnostic **d'ostéomalacie**.

A) **A L'EXAMEN CLINIQUE**, la pression des apophyses épineuses lombaires, des côtes, des os du bassin est douloureuse. La mobilisation des coxofémorales déclenche des douleurs, mais la mobilité articulaire est conservée. La mobilité rachidienne est normale.

B) **LES RADIOGRAPHIES OSSEUSES** (clichés du rachis lombaire et du bassin) montrent une importante déminéralisation et l'absence de stries de Looser-Melhan, de même que sur l'ensemble du squelette. Sur les radiographies du crâne, la structure osseuse n'est pas visible, donnant un aspect lavé. Au niveau des os des mains, le cortex est aminci.

C) L'ENQUETE BIOLOGIQUE montre

- une hypocalcémie très marquée : 59 à 65 mg $\%$, avec une moyenne de 62,4 mg $\%$ sur 12 prélèvements,
- une phosphatémie normale : 36 à 38 mg $\%$ à 3 prélèvements,
- des phosphatases alcalines élevées : 5,2^U Bessey (P.N.P.),
- une calciurie constamment très basse = 10 à 60 mg/24 h, sur 11 jours, avec une moyenne de 19,5 mg/24 h.,
- la phosphaturie : 400 à 900 mg/24 h.,
- la clearance du phosphore est abaissée : 4 ml/min.,
- la citrémie est plutôt basse à 15 mg/l.

Un test à la parathormone, à l'hôpital Saint-Lazare, a échoué pour des raisons techniques.

Il n'existe pas de signes cliniques de tétanie, malgré un calcium ionisé sérique à 35 mg $\%$, mais l'électromyogramme montre un aspect typique de tétanie.

A l'Electrocardiogramme, il existe un allongement de QT.

A noter que la magnésémie est normale = 20,2 mg $\%$.

A l'épreuve d'hypercalciurie provoquée, après injection intraveineuse de 176 mg de Calcium, il n'y a aucune élévation de la calciurie.

Le bilan calcique (méthode isotopique double par Ca⁴⁵ et Ca⁴⁷, Docteur MASSIN, Service des Isotopes, Hôpital de La Pitié) montre une absorption

calcique nulle et un bilan calcique fortement négatif : — 669 mg/j. (cf. tableau en fin d'observation). Le pool calcique total n'est pas franchement abaissé.

D) L'EXAMEN HISTOLOGIQUE (biopsie de crête iliaque, Mme le Docteur LIEVRE) conclut à une image d'ostéomalacie. « Sous une cambiale très active, la corticale ne montre que de rares lamelles d'os ancien normalement involuées et minéralisées mais il y a de nombreux ostéons miniatures à canaux de Havers élargis, tapissés de gros ostéoblastes sur de larges bordures ostéoïdes. Dans la spongieuse, des trabécules très grêles, parfois tapissées d'un endoste très apparent. Pas d'images de résorption. Conclusion : image d'ostéomalacie ».

E) L'origine rénale de cette ostéomalacie peut être éliminée sur les explorations pratiquées :

- clearances de la créatinine (98 ml/min.) et de l'urée (Van Slyk : 104 %) normales,
- phosphaturie modérée, pas de glucosurie,
- chromatographie des acides aminés urinaires normale.

Une carence d'apport n'est pas retrouvée. Une enquête diététique soigneuse confirmera l'absence de carence en Ca et en vitamine D.

L'origine digestive est en fait envisagée d'emblée, en raison de la diarrhée chronique. Un examen copralgique (Docteur GOIFFON) affirme l'existence d'une stéatorrhée et d'une créatorrhée. Une étude de l'absorption de la vitamine D₃ — H³ montre une malabsorption certaine à 35 % (Service du Professeur de SEZE). On conclut à une malabsorption responsable d'une ostéomalacie, et le malade est transféré dans le Service le 13 mai 1967, en accord avec le Docteur ALBOT.

IV. — ÉTUDE DES TROUBLES DIGESTIFS

A) LA DIARRHÉE. Lors de l'hospitalisation dans le Service, la diarrhée est faite de 1 à 3 selles par jour, d'horaire régulièrement réparti dans la journée. Ces selles, molles, jaunâtres, ont un poids élevé : moyenne de 370 g/24 h., sur 10 jours. Elles s'accompagnent de douleurs abdominales à type de « coliques », sans autre trouble digestif. La diarrhée est maintenant pratiquement permanente, alternant seulement, tous les 10 jours environ, avec 2 à 3 jours de constipation.

B) L'EXAMEN CLINIQUE montre un sujet amaigri : 56 kg pour 1,75 m. ; la perte de poids est de 15 kg en 10 ans. La langue est normale. Le pouls est régulier à 80/minute, la T.A. = 110 — 70 mms Hg. Il n'y a ni gros foie, ni grosse rate. Le reste de l'examen digestif est négatif.

L'absence de signes de tétanie a déjà été notée, ainsi que la persistance des douleurs osseuses spontanées et provoquées. Il faut noter l'existence d'un hippocratisme digital, qui serait d'apparition très ancienne.

C) EXAMENS COMPLEMENTAIRES NON SPECIFIQUES

— **Hémogramme :**

- anémie à 2.850.000 G.R., hyperchrome (hémoglobine = 12,5 g %) et macrocytaire (hématocrite : 35 %). Elle sera rattachée à une malabsorption de l'acide folique (cf plus loin).

- 2.800 G.BI. Formule leucocytaire normale.
- 290.000 plaquettes.
- Vitesse de sédimentation : 17 — 37 mms. pour les 2 premières heures
- Urée : 0,20 g ‰ — Glycémie = 0,80 g ‰
- Protides totaux = 71 g ‰, avec une formule électrophorétique pratiquement normale (seulement baisse discrète des albumines)
 - albumine 39,4 g ‰
 - globulines α 1 = 2,9
 - α 2 = 5,3
 - β = 9,2
 - γ = 14,2

Trois immunoélectrophorèses sériques pratiquées à plusieurs mois d'intervalle (Docteur ROUSSELET, Lariboisière — Docteur BURTIN, Institut de Villejuif) montrent toutes une carence immunitaire portant uniquement sur les Ig M.

- Lipides totaux = 4,20 g ‰
Cholestérol total = 2 g ‰ — Rapport d'estérification = 0,63
- Fer sérique = 115,7 %. Taux de saturation de la sidérophiline = 29 %.
- Ionogramme sanguin = Cl = 106, Na = 137, K = 4,4 R.A. = 20,5 mEq/l
Ionogramme urinaire = Cl = 126, Na = 113, K = 20,5 mEq/24 h.
- Les constantes du métabolisme phosphocalcique et magnésien sont identiques aux chiffres de mars et avril. Il faut souligner que le malade n'a pas reçu de vitamine D avant la mise au régime sans gluten.
- Le bilan de l'hémostase (Docteur VERGOZ) est pratiquement normal ; en particulier temps de Quick = 60 % (normal $\geq$ 60 %), avec prothrombine = 64 %, proconvertine = 45 %, accéléline = 90 %.
Fibrinémie = 3,30 g ‰.
- Bilirubinémie = 3 mg ‰. Trausanimases SGOT = 12 U. Frankel, SGPT = 23 U.F.
Clearance fractionnelle de la B.S.P. normale : P_1 = 21 %.
- Elimination urinaire des hormones stéroïdiennes normale = 17 Cétostéroïdes = 9,4 mg/24 h.
 - 17 Hydroxycorticostéroïdes : 4,4 mg/24 h.

D) LES EXPLORATIONS GASTROINTESTINALES

1) RADIOLOGIE

- Le transit baryté gastroduodénal est normal.
- le lavement baryté ne montre qu'un mégadolichocolon, sans autre lésion organique.
- Le transit du grêle montre un aspect typique de « grêle fonctionnel », avec disparition des plis normaux de la muqueuse jéjunale, floculation de la baryte, dilatation de certaines anses. Le transit est ralenti : le cœcum n'est opacifié qu'à la 9^e heure.

2) BIOLOGIE

— La sécrétion gastrique pré et post histaminique, étudiée par tubage, est normale

Temps	Volume ml/heure	Débit HCLmEq/heure
1 ^{re} heure, avant histamine	90	2,79
2 ^e heure, après la 1 ^{re} injection d'histamine	127	10,20
3 ^e heure, après la 2 ^e injection d'histamine	188	17,18

— La sécrétion pancréatique étudiée par tubage duodénal après stimulation par pancréozymine et sécrétine, est normale,

— Tant pour les enzymes

— lipase : activité maximum 158^U. lipase, (N > 100 U. lipase)

— trypsine : activité maximum 9,3 U (N > 8)

— que pour les bicarbonates : concentration maximum 57 mEq/l.

— L'examen coprologique retrouve un excès de graisses neutres et de savons, de rares fibres musculaires mal digérées, une cellulose digestible et un amidon intracellulaire abondants.

— L'étude du temps global du transit par l'épreuve au Rouge Carmin montre un transit ralenti : 43^H55'.

— Les dosages fécaux (cf. tableau) montrent :

Jour	Poids de selles g/24 h.	Graisses g/24 h.	N g/24 h.	H ₂ O %	Cl. mEq/ 24 h.	Na mEq/ 24 h.	K mEq/ 24 h.
Valeurs normales	< 300	≤ 6	≤ 2	78	< 5	< 10	≤ 15
12 au 13 mai 1967	220	5,68	2,09				
13 au 14 mai	210	7,10	1,89				
15 au 16 mai	720	10,80	3,46	81,6	7,6	45,1	47,8
16 au 17 mai	200			83,4	3	10,6	18,1
17 au 18 mai	240			80	2,3	10,8	24,6
24 au 25 mai	370	9,84					
25 au 26 mai	125	3,52					
26 au 27 mai	240	2,66					

- Une stéatorrhée très modérée, à la limite des chiffres normaux et pathologiques = 6,6 g par 24 heures, sur une moyenne de 6 jours. Une malabsorption des graisses est affirmée par l'épreuve à la trioléine marquée à l'¹³¹I = rejet de 7,7 % dans les selles de 3 jours (normal < 5 %). Les débits de Na et de K sont tous élevés. Il existe une très discrète créatorrhée = 2,46 g par 24 h., sur une moyenne de 3 jours.
- L'étude de l'absorption des sucres montre une malabsorption.
 - L'hyperglycémie orale au glucose montre une flèche abaissée : augmentation de 31 % par rapport à la glycémie initiale (0,80 → 1,05), la valeur normale étant supérieure à 37,5 %. Le coefficient d'assimilation glucidique, mesuré par l'hyperglycémie provoquée intraveineuse au glucose, est normal : K = 1,73 %.
 - L'hyperglycémie orale au lactose est plate. Nous avons vu d'ailleurs que depuis 1960, le malade a remarqué que l'ingestion de lait déclenche une diarrhée dans les 2 à 3 heures suivantes.
 - Le test au D-xylose est franchement pathologique : après ingestion de 25 g, élimination urinaire de 2,44 g dans les 5 heures suivantes (normal : 5,7 g ± 1,4).
- Des deux derniers tests d'absorption,
 - le test de Schilling est normal = 16,7 % de la quantité ingérée, dans les urines de 24 heures. D'ailleurs plusieurs injections intramusculaires de 1000 γ de vitamine B 12 n'ont pas entraîné de crise réticulocytaire,
 - par contre une carence en acide folique est attestée par le test au Figlu : l'élimination urinaire après charge en histidine, est de 243 mg/12 heures (normal < 25 mg/12 h.).

3) HISTOLOGIE

- La biopsie du grêle (10 prélèvements étagés de 179 cm à 80 cm des arcades dentaires) montre une atrophie villositaire diffuse, mais d'intensité très inégale selon les prélèvements = tantôt les villosités sont complètement atrophiques, avec persistance d'un épithélium de revêtement infiltré de nombreuses cellules inflammatoires, tantôt il persiste une ébauche de villosités trapues. Les cryptes sont allongées, le nombre des mitoses y est élevé. Il existe partout un infiltrat lymphoplasmocytaire modéré. **Les lésions du grêle proximal sont les plus intenses**, avec des zones d'exulcération du revêtement alors que l'atrophie n'est souvent que partielle sur l'iléon (Docteur C. BOGNEL).
- Une étude histoenzymologique (BOGNEL J.C. et coll., cas n° 3) a mis en évidence des déficits enzymatiques complexes, proportionnels à l'intensité des lésions épithéliales.
- La biopsie gastrique ramène une muqueuse non atrophique, présentant seulement des lésions de gastrite interstitielle minime.
- La biopsie hépatique montre peu d'altérations, hormis une stéatose modérée.

4) BACTERIOLOGIE

Après tubage jéjunal protégé, les cultures restent stériles après 24 heures.

A la coproculture sur milieux Chapman, S.S. et PCB, pas de germes pathogènes anormaux.

En conclusion, atrophie villositaire diffuse du grêle mais d'intensité variable, à prédominance proximale. Stéatorrhée à la limite de la normale et créatorrhée très modérée. Malabsorption importante de la vitamine D et du Ca, des sucres, de l'acide folique. Pas de malabsorption de la vitamine B 12. La prédominance proximale des lésions et les signes histologiques associés font porter le diagnostic de maladie coéliqua de l'adulte.

Le 8 juin 1967, le régime sans gluten est institué ; un traitement par la vitamine D (12.000 U.I./jour, par voie orale) lui est associée dans le Service du Docteur LIEVRE, à la mi-juin.

V. — ÉVOLUTION SOUS TRAITEMENT

A) SUR LE PLAN DIGESTIF, l'amélioration est d'abord lente à s'affirmer car il semble y avoir eu des écarts de régime. Mais celui-ci est ensuite bien suivi et, à la nouvelle hospitalisation (30 septembre 1967) 3 mois 1/2 après la mise au régime sans gluten, l'amélioration est très nette :

1) **Sur l'état général** : le malade a repris 9 kg (65 kg).

2) **Sur la diarrhée** : une selle par jour, d'aspect et de poids normaux ; moyenne de 145 g/jour, sur 10 jours.

3) **Sur les signes biologiques** :

a) non spécifiques :

— lipides totaux = 7 g ‰

— Hémogramme

— 4.700.000 G.R. ; une hypochromie (11,5 g % Hb) avec hyposidérémie (28 γ %) disparaîtra par le traitement martial.

— 5.400 G. Bl.

L'amélioration s'est faite sans traitement par l'acide folique.

b) **Sur les troubles de l'absorption**, les résultats sont dissociés :

— le dosage pondéral des graisses fécales est normal = 2,28 g et 4,79 g par 24 h., fait confirmé par l'épreuve à la trioléine marquée à l'¹³¹ dans les selles de 3 jours, rejet de 2 % de la quantité ingérée,

— le test au Figlu s'est normalisé = rejet de 21 mg dans les urines de 12 heures,

— l'absorption du Calcium est également revenue à la normale (cf. plus loin),

— par contre la flèche d'hyperglycémie après charge orale en glucose reste basse = 27,3 % (1,10 < 1,40 g ‰). La courbe d'hyperglycémie orale au lactose reste plate. Ces tests n'ont malheureusement pu être refaits ultérieurement.

4) **Une biopsie du grêle** (4 prélèvements de 130 à 85 cm des arcades dentaires) ne montre pas d'amélioration : « l'aspect est toujours celui d'une muqueuse subatrophique. Les lésions les plus importantes sont au niveau des prélèvements proximaux, où s'ajoutent des anomalies importantes du revêtement et une infiltration inflammatoire marquée à prédominance lymphoplasmocytaire » (Docteur C. BOGNEL). Ce retard de l'amélioration histologique sur l'amélioration clinique est habituelle au cours de la maladie cœliaque.

Ultérieurement, l'état général et digestif du malade s'affirme comme excellent : durant toute l'année 1968, son poids se stabilise entre 65 et 68 kg., il a une selle par jour, de consistance et de poids normaux.

B) SUR LE PLAN OSSEUX, l'effet est aussi spectaculaire. (Le malade est régulièrement suivi à la Consultation du Service du Docteur LIEVRE).

1) **Cliniquement**, les douleurs osseuses s'estompent progressivement, dès les premiers mois du traitement. A partir d'Octobre 1967, les doses de vitamine D sont diminuées : 12.000 U.I. par semaine.

2) **Radiologiquement**, dès le début de 1969, on note une augmentation très importante de la « densité » osseuse. Les radiographies du bassin et du rachis lombaire de septembre 1968 sont considérées comme « bonnes ».

3) **Biologiquement**, (cf. tableau)

- L'hypocalcémie se corrige en premier : 97 mg $\%$ en fin juillet.
- Il existe au début du traitement une franche et brève élévation de la phosphatémie.
- L'hypocalciurie persiste beaucoup plus longtemps, n'atteignant des chiffres normaux qu'en Août 1968 (220 mg/24 h.).
- Les phosphatases alcalines se normalisent également :
 - 2,5 U. PNP en novembre 1967,
 - 1,4 U. PNP en août 1968.
- La phosphaturie s'élève entre 1410 et 1920 mg/24 h.

La clearance du phosphore s'élève progressivement :

- 9 ml/min. en fin juin 1967,
- 10,5 ml/min. en septembre 1967,
- 15 ml/min. en avril 1968,

mais la citrémie reste normale = 22 mg/l en août 1968, et la phosphatémie reste entre 30 et 33 mg $\%$. En septembre 1967, un nouveau bilan calcique par le Ca^{45} (Docteur MASSIN) montre que l'absorption intestinale du Ca dépasse même les valeurs normales, et que le bilan est devenu très fortement positif.

DEB... R.-

Vitamine D per os

12.000/jour

12.000/semaine



55 Régime
sans
gluten

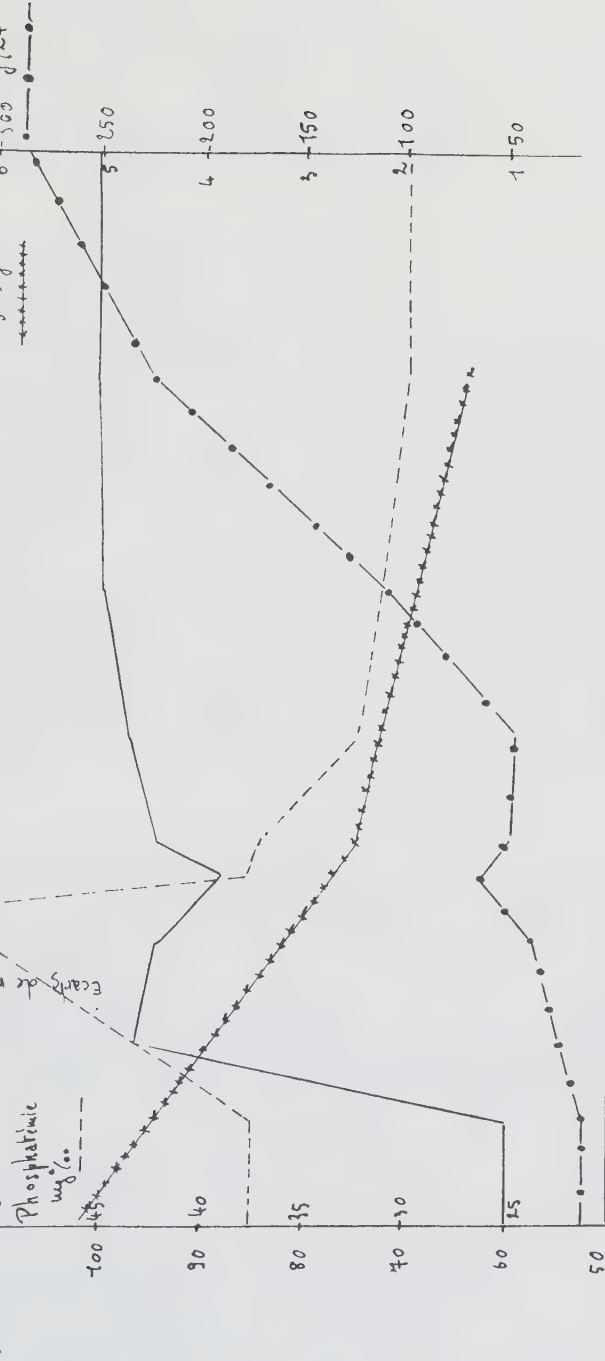
Calcémie
mg/100

Phosphatémie
mg/100

écarts de régime

Phosphatases
alcaliques
U. Bersey

Calcémie
300 mg/24h



Avril Mai Juin Juillet Septembre Octobre Novembre Décembre
1968

Figure - Evolution des troubles phospho-calciques sous traitement.

ÉTUDES AU CALCIUM RADIOACTIF AVEC BILAN CALCIQUE
(DR- MASSIN)

	MARS-AVRIL 1967	SEPTEMBRE 1967
Technique	— 4,6 μ c Ca^{45} I.V., le 31 mars — 13,9 μ c Ca^{47} (per- fusion I.V.), le 10-4	5,4 μ c Ca^{45} I.V., le 29-9
Ca fécal total mg/j	1853	276
Ca fécal endogène mg/j	485	84
Ca urinaire mg/j	16	35
Régime présumé mg/j	1200 $\pm$ 50	1000
Bilan calcique mg/j	— 669 $\pm$ 50	+ 869
Absorption intestinale %	0	80,8
Pool immédiatement échangeable	14	25,3
Pool rapidement échangeable	20,3	24,5
Pool lentement échangeable	64,5	79,5
Pool total	98,8	129,4
Sortie du pool mg/j/kg	22,8	68,3
Accrétion mg/j/kg	14	66,5

En résumé, chez un homme de 42 ans, apparition récente d'une ostéomalacie compliquant une maladie cœliaque non traitée et évoluant depuis l'enfance. Syndrome de malabsorption dissocié touchant électivement la vitamine D, le calcium, les sucres et l'acide folique. Stéatorrhée et créatorrhée très modérées. Absorption de la vitamine B 12 normale.

Syndrome biologique de type hypoparathyroïdien. Guérison simple de tous les troubles par le régime sans gluten associé d'emblée à la vitamine D à doses modérées.

II. — CAS N° II

Mme **POU...** Simone, née en 1898, horticultrice, est adressée dans le Service le 5 Novembre 1964, par le Service du Professeur **COSTE** (Docteur **PAOLAGGI**) pour étude d'une stéatorrhée associée à une ostéomalacie.

I. — ANTÉCÉDENTS

A) PERSONNELS

- Dans l'enfance, de 2 à 7 ans, des troubles du transit avec fréquents épisodes de diarrhée, et abdomen volumineux, ont fait porter le diagnostic d' « entérite ». A cet âge, l'enfant est de constitution chétive. Mais par la suite, la croissance est normale.
- Les troubles digestifs actuels apparaissent vers 50 ans, ils seront détaillés plus loin.
- Par ailleurs :
 - 2 enfants :
 - l'un est mort à la naissance,
 - l'autre, âgé de 34 ans, est bien portant
 - ménopause naturelle à 49 ans.

B) ASCENDANTS ET COLLATÉRAUX :

Aucun membre de sa famille n'est connu comme ayant présenté des troubles digestifs chroniques.

II. — LES TROUBLES OSSEUX

Ils seront décrits en premier car ils seront explorés avant les troubles digestifs.

A) **LES DOULEURS OSSEUSES.** Elles se déclarent en octobre 1961 : douleurs inguinales gauches, irradiant à la face antérieure de la cuisse, apparaissant à la marche et devenant intenses si la marche se prolonge. Elles sont calmées par le repos. Elles entraînent une boiterie marquée, mais ne nécessiteront pas l'immobilisation au lit ni le secours d'une canne. Une corticothérapie (30 mg Δ — Cortisone par jour, pendant 15 jours) est sans effet ; elle n'améliore pas non plus les troubles digestifs concomitants. Les douleurs régressent spontanément en 6 mois, ne laissant persister qu'une légère boiterie et une gêne inguinale gauche à la marche.

En avril 1963, des douleurs thoraciques antéropostérieures, permanentes, non influencées par les efforts ou le repos, à irradiations cervicales, régressent également sans traitement en 4 mois.

En février 1964, de nouvelles douleurs inguinales gauches, de type mécanique, intenses, s'associent à des douleurs bilatérales des flancs. Des radio-

graphies font découvrir des stries et motivent l'hospitalisation dans le Service du Professeur COSTE, en juin 1964. Il faut noter que le malade n'a jamais reçu de vitamine D jusqu'à ces explorations.

B) EXPLORATIONS OSSEUSES.

1) **L'examen clinique** montre une « démarche dandinante ». La pression des os du bassin, des fémurs est douloureuse. La mobilité articulaire est partout conservée.

2) **Les radiographies du squelette** objectivent des stries de Looser-Milkman, symétriques, sur les corticales internes des fémurs, à la jonction du col fémoral et du petit trochanter. Il n'y a pas de déminéralisation osseuse nette. Sur les radiographies des mains, on note des érosions sur les corticales des phalanges.

3) Les examens biologiques et histologiques :

- la calcémie = 96 — 93,5 — 100 mg %, est peu modifiée,
- la phosphatémie est très abaissée = 20, 22, 23 mg %,
- les phosphatases alcalines élevées = 6,9^U. Bessey ($N^{\circ} < 2,7^U$),
- la calciurie est effondrée : 0 à 14 mg/24 h.
- la phosphaturie : 475 à 305 mg/24 h.

A l'épreuve d'hypercalciurie provoquée, le calcium injecté (176 mg) est totalement retenu.

Ainsi, syndrome biologique typique d'ostéomalacie avec hyperparathyroïdisme secondaire. Une biopsie chirurgicale de la crête iliaque confirme le diagnostic : « le fragment osseux comporte une mince lame d'os compact cortical, dont les espaces médullaires sont élargis. Cet os compact, comme d'ailleurs l'os spongieux, montre des signes de remaniement.

On voit en particulier des bordures ou même de **larges territoires ostéoïdes**, le long des trabécules et au niveau de leurs points de jonction.

Les trabécules sont d'épaisseur irrégulière. On note une certaine activité ostéoblastique de l'endoste. L'activité ostéoclastique ne paraît pas augmentée.

La moëlle est richement cellulaire, polymorphe. L'aspect observé est celui d'une **ostéomalacie** (Docteur BASSET).

Un bilan au Ca⁴⁵ (Institut Pasteur) est pratiqué en octobre 1964, il est franchement positif.

Les résultats de ce bilan calcique sont :

— Fonds commun calcique	6.742 mg
— Calcium urinaire	0 mg/jour
— Calcium endogène fécal	106 mg/jour
— Anabulisme osseux	1.569 mg/jour
— Catabolisme osseux	1.129 mg/jour
— Taux d'absorption intestinale : 50 %.	

Bilan Ca = + 440 — Rappelons que le malade n'a pas reçu de vitamine D auparavant.

Ultérieurement **un test à la vitamine D** montre la réaction attendue : baisse de la calciurie et élévation secondaire de la phosphatémie, quelques jours après la prise orale, à 24 heures d'intervalle, de 2 doses de 600.000^U. de vitamine D : il s'agit de la réponse observée au cours de toutes les ostéomalacies d'apport.

	Sang mg ‰		Urines mg/24 h.	
	Ca	P	Ca	P
Jour témoin	95	30		
1 ^{er} jour. Prise de 600.000U. vit. D.			14	750
2 ^e jour. Prise de 600.000U.				
3 ^e jour	92	25	14	710
4 ^e jour			14	630
5 ^e jour			2,8	910
6 ^e jour			10,5	720
7 ^e jour			24	320
8 ^e jour			48	560
9 ^e jour			33,5	740
10 ^e jour	98		25	600
11 ^e jour			42	715
12 ^e jour	98	37	39	615
13 ^e jour			52	750

4) L'étiologie de l'ostéomalacie

- Une origine rénale est exclue. Il n'y a pas de signes de tubulopathie ; les clearances de l'urée (74,5 ml/min) et de la créatinine (156 ml/min) sont normales.
- Il n'y a pas de carence solaire = ses activités d'horticultrice sont le garant d'une exposition solaire importante.
- Il existe des carences d'apport alimentaire : la malade n'absorbe jamais de lait ou de laitages, mais elle mange des fromages régulièrement.
- La présence de troubles digestifs et la stéatorrhée découverte à l'examen coprologique (Docteur GOIFFON) orientent vers une malabsorption.

En vue d'explorations digestives, la malade est transférée dans le Service le 5 Novembre 1964. Par ailleurs les douleurs osseuses ont de nouveau partiellement regressé, spontanément, depuis juillet.

III. -- LES TROUBLES DIGESTIFS

A) LA DIARRHÉE

Depuis l'âge de 50 ans, la malade a une selle quotidienne, mais toujours d'aspect pâteux, non moulé.

Depuis 5 ans environ, des épisodes diarrhéiques durant 3 à 4 jours, faits de 4 à 5 selles très liquides par jour, surviennent de façon irrégulière, la dernière trois mois avant cette hospitalisation.

Dans le Service, le poids de selles quotidien, sur une moyenne de 7 jours, est normal : 195 g/j. Par ailleurs, il n'y a pas d'autres troubles digestifs. Il n'y a pas d'anorexie.

B) L'EXAMEN CLINIQUE

L'état général reste assez bon. Cependant un amaigrissement est survenu récemment : 10 kg. depuis mai 1964. Le poids actuel est 51 kg. pour 1,48 m.

L'examen clinique est par ailleurs négatif. La pigmentation cutanée notée est sans doute en rapport avec l'exposition solaire.

Le cœur est normal. La T.A. = 120 — 80 mms Hg.

C) LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES NON SPECIFIQUES

Hémogramme — 4.400.000 G.R.

9.200 G.BI. Formule leucocytaire normale
206.000 plaquettes

Myélogramme normal.

Hémoglobine = 82 % — Valeur globulaire : 0,93

Protides totaux = 68 g %₀₀

Albumine = 40 g %₀₀

Globulines $\alpha_1 = 3$, $\alpha_2 = 6$, $\beta = 8$, $\gamma = 11$ g %₀₀

Taux de prothrombine = 75 %.

D) LES EXPLORATIONS DIGESTIVES

1) RADIOLOGIE

- Le transit gastroduodénal est normal.
- Le transit du grêle montre un aspect typique de « grêle fonctionnel », avec fragmentation de la baryte et perturbation du relief muqueux. La valvule de Bauhin n'est atteinte qu'à la 7^e heure.

2) BIOLOGIE (cf. tableau)

- L'examen coprologique (Docteur GOIFFON) affirme l'existence d'une stéatorrhée acide et savonneuse importante. Par ailleurs, il n'y a pas de signes de maldigestion gastrique, et la digestion des fibres musculaires est bonne.
- **Le dosage des graisses fécales** (cf. tableau), sur une moyenne de 5 jours, donne un **chiffre normal** = 5,38 g/24 h.
Les épreuves isotopiques à la trioléine et à l'acide oléique marqués à l'iode radioactif se montrent des procédés plus fins de détection = elles donnent des chiffres franchement pathologiques. Les courbes plasmatiques et le dosage dans les urines confirment la malabsorption.
- Le dosage des électrolytes fécaux montrent encore des débits potassiques élevés, et surtout des pertes calciques très importantes (alors que le régime n'est pas hypercalcique).
- Une malabsorption des sucres est prouvée par l'hyperglycémie provoquée au glucose, par voie orale, qui donne une courbe totalement **plate**, retrouvée à

2 examens (glycémie témoin = 1 g %₀₀). Le coefficient d'assimilation glucidique calculé par l'hyperglycémie au glucose par voie intraveineuse est normal : K = 1,54 %.

- Une malabsorption de la vitamine B 12 est suspectée en raison du test de Schilling = 3 % du Qi dans les urines. Mais il n'y a pas eu d'étude de la sécrétion gastrique. D'autre part, il n'a pas été possible de faire une épreuve de contrôle en associant du facteur intrinsèque.

	Poids de selles g/24 h.	Graisses fécales g/24 h.	Débits mEq/24 h.			Débits Ca mg/24 h.	Epreuve à l'acide oléique marqué : Qi dans les selles	Epreuve à la trioléine marquée : Qi dans les selles
			Cl	Na	K			
6 au 7 Nov. 1964	240	10,05						20
7 au 8	120	3,09						4,9
8 au 9	0							
9 au 10	300		5,87	9,5	41,5	1200		
10 au 11	40	1,01					0,7	
11 au 12	540	7,18	3,87	11,2	71,5	1479	21	
12 au 13	140	5,57	0,62	2,61	19,4	433	1,5	
Moyenne/jour	195	5,38						
Total							23,2	24,9

DOSAGE DANS LES SELLES

Sang	Valeurs normales	Trioléine % Qi	Acide oléique % Qi
2 h.	6,5 à 10,5 % Qi	1,4	2,5
4 h.	10 à 16,5	1,8	2,1
6 h.	6,5 à 13	1,8	2,1
9 h.	4,5 à 8,5	1,4	1,2
24 h.	1 à 2	0,6	0,4
Urines de 3 jours	> 50 % Qi	28,5	44,1

3) HISTOLOGIE

- Une biopsie du grêle (Mme le Docteur MARCHE, Hôpital Bichat) comporte pour l'étude histologique, deux prélèvements **proximaux** :
- « Le 1^{er} fragment a des villosités de hauteur normale, bien différenciées, bordées par un épithélium de surface régulier. Le chorion est épaissi par un important infiltrat lymphoplasmocytaire.

— Sur le 2^e fragment, il y a une atrophie villositaire totale ; l'aspect est celui d'une muqueuse colique atrophique. Le chorion comporte le même infiltrat de cellules mononuclées. Par une technique de coloration au Soudan III et des prélèvements successifs avant et après ingestion de graisses, est mise en évidence une nette perturbation de l'absorption des graisses : elle est très fortement diminuée, se fait tardivement et de façon très irrégulière au niveau de l'épithélium de surface.

En conclusion, lésions de jéjunite atrophique, probablement en plaques, avec malabsorption des graisses ».

Le diagnostic de maladie cœliaque est porté, et un régime sans gluten proposé. Mais la malade est extrêmement réticente. Comme l'ostéomalacie constitue le trouble le plus gênant, le Docteur PAOLAGGI institue un traitement d'attente de vitamine D à hautes doses avec une calcithérapie.

Ultérieurement la malade ne sera malheureusement jamais revue, ni dans le Service, ni en Rhumatologie.

En résumé, chez une femme de 66 ans, une ostéomalacie dont les douleurs évoluent par poussées spontanément régressives, et avec hyperparathyroïdisme secondaire important, fait découvrir une maladie cœliaque responsable de troubles digestifs anciens mais mineurs, et dont la diarrhée restait intermittente. Pas de stéatorrhée « pondérale ». Malabsorption des sucres. Le régime sans gluten a été refusé par la malade.

III. — CAS N° III

Mme BO..., née en 1927, mécanographe, est adressée dans le Service par le Service du Professeur DE SEZE, le 14 février 1965, pour exploration de troubles digestifs associés à une ostéomalacie.

I. -- ANTÉCÉDENTS

- Infections respiratoires multiples, à type de bronchites aiguës.
- Asthme fait de crises très espacées.
- En 1949, après accouchement (primiparité) d'un enfant normal, qu'elle allaite pendant un mois, la malade se plaint de vives douleurs des membres inférieurs déclenchées par la station debout et calmées par le repos. Ces douleurs disparaissent spontanément quelques mois plus tard. Elle n'aura pas d'autres grossesses.

Antécédents familiaux : les seuls renseignements recueillis concernent ses deux sœurs, qui sont en bonne santé.

II. -- HISTOIRE DE LA MALADIE. EXPLORATION DES TROUBLES OSSEUX

Le récit de la maladie commence par les troubles osseux : bien qu'apparus longtemps après les troubles digestifs, ils mèneront plus rapidement à des explorations.

Les **douleurs osseuses** apparaissent en 1961. Elles siègent aux membres inférieurs, apparaissent à la marche, qui devient difficile, et ne sont calmées que par le repos. Au long de l'évolution, elles augmentent en intensité et diffusent, touchant bientôt les régions inguinales, dorsales basses, les membres supérieurs. Des radiographies faites en 1963 parlent de « décalcification ». En février 1964, la malade est hospitalisée dans le Service du Professeur de SEZE.

L'**examen clinique** montre une marche « en canard », et la pression des os plats déclenche de vives douleurs. Il existe une rigidité du rachis, une douleur à la pression de D10 à D₁₂, une douleur à la mobilisation des hanches, mais la mobilité articulaire est conservée.

Les **radiographies du squelette** montrent un aspect gommé des vertèbres (« flou de type ostéomalacique ») et la présence de stries de Looser-Milkman sur les branches ischipubiennes.

Le **syndrome biologique** (cf. tableau) comporte surtout une hypocalcémie modérée, une calciurie abaissée, une hypophosphatémie considérable. L'épreuve d'hypercalciurie provoquée par perfusion calcique (13 mg/kg) montre une élimination urinaire pratiquement nulle. Par ailleurs à l'hypercalcémie succède une augmentation importante de la phosphatémie contrairement à la réaction observée au cours des hyperparathyroïdismes primaires. Sous administration prolongée, mais à faibles doses, de vitamine D par voie buccale (20.000U. par jour), il existe une réponse : l'hypocalciurie s'accroît, et la phosphatémie s'élève de plus de 50 %.

	Calcémie mg % ₀₀	Calciurie mg/24 h.	Phospha- témie mg/l	Phospha- turie mg/24 h.	Phos- phat. alcal. U.B.I.	Citrémie mg/l	Clearan- ce de l'urée	Clearan- ce de la créati- nine
4-2-64	91	58	20	320	2,5 U. (NI ≤ 1,5 U.)		100 % 80 %	128 ml/mn
			Régime HYPERCALCIQUE					
29-2-64		80		180				
4-3-64		40		110				
17-3-64	88	20	27	364	6,7			
18-3-64		23						
			Perfusion calcique de 606 mg Ca					
avant	88	23				23		
fin de perfusion	117	32	30	73		24		
6 heures après	109	35	75	117		35		
			Sous vitamine D₂ (20.000 Unités/jour depuis le 29-3-64)					
6-4-64		19		441				
11-4-64	88	21	30	657				
12-4-64	94	10	40		4			

La biopsie de la crête iliaque (faite avant vitaminothérapie D) confirme le diagnostic d'ostéomalacie, sur la présence de larges bordures ostéoïdes, et note l'absence de fronts de calcification. Il existe des signes très importants de résorption osseuse.

A la recherche d'une étiologie :

- le bilan rénal est normal. Coefficient de Van Slyke = 100 % ; clearance de la créatinine = 128 ml/mn, la chromatographie des acides aminés urinaires est normale. Il n'y a pas d'autres signes de tubulopathie.
 - L'origine digestive est envisagée en raison des troubles dont Mme BO... se plaint depuis 12 ans, mais elle est écartée
 - car il n'y a pas de diarrhée chronique,
 - le dosage des graisses fécales est normal = 2,73 g/24 h. (Docteur GOIFFON).
 - Une notion de carences alimentaires est retrouvée : pour limiter ses troubles digestifs, la malade a supprimé le lait depuis de nombreuses années, mange peu de fromages, et d'une façon générale a beaucoup restreint son alimentation.
- Il n'y a pas d'anémie.

Une origine carentielle est envisagée et **un traitement par la vitamine D est institué** : 20.000 Unités par jour, à partir de la fin mars 1964. L'effet est rapide. Un bilan fait sur une période de 4 jours, 10 jours après le début du traitement, est franchement positif : par jour, les divers bilans sont :

	Aliment.		Selles + Urines		Bilan
Ca	699	—	(277 + 16)	=	+ 406
P	1010	—	(167 + 685)	=	+ 158
Mg	189	—	(102 + 26)	=	+ 61

Calcémie et phosphatémie reviennent à la normale dès le 15^e jour. Dès mai, les douleurs osseuses ont pratiquement disparu. La démarche est normale. Les radiographies de juillet montrent que les fissures sont reminéralisées. De même en septembre, où par contre on s'inquiète de la persistance de troubles digestifs mal expliqués. Une biopsie osseuse faite après 6 mois de traitement montre une réduction considérable du tissu ostéoïde, dont le volume est pratiquement revenu à la normale (de même que la surface de résorption) ; il existe de nombreux fronts de calcification.

Les doses de vitamine D ont d'abord été baissées à 12.000 Unités par jour à sa sortie, en avril, puis à 6.000^U, et même à 2.000^U. quelques mois plus tard. Mais on constate alors une chute de la calcémie à 79 mg ‰, alors qu'elle était revenue à la normale. Le traitement repris avec 20.000^U. en décembre fait remonter la calcémie à 92 mg ‰ tandis qu'une nouvelle amélioration des signes cliniques est constatée. La phosphatémie est normale : 32 mg ‰, avec une phosphaturie à 600 mg/24 h., suggérant un effet satisfaisant de la vitamine D sur le rein. Une relative résistance à la vitamine D est ainsi bien mise en évidence.

— Ainsi, en quelques mois, une amélioration considérable de l'ostéomalacie, sur les plans clinique et radiologique, sinon biologique, est obtenue. A partir de juillet 1965, la vitaminothérapie D est définitivement arrêtée. Mais la persistance des troubles digestifs et cette notion de vitaminorésistance conduisent à l'hospitalisation dans le Service, en février 1965.

III. — LES TROUBLES DIGESTIFS. LEUR EXPLORATION

A) LES TROUBLES DIGESTIFS

La malade se plaint depuis 12 ans environ, de troubles digestifs importants : nausées, vomissements intermittents, ballonnement abdominal. Ces troubles se sont accentués ces dernières années. Le transit n'est pas parfaitement normal, comme on le constatera.

Lors de l'hospitalisation : il n'y a pas de vraie diarrhée, mais émission d'une **selle molle** par jour, de 100 à 200 g.

B) L'EXAMEN

1) L'EXAMEN CLINIQUE. Il existe un amaigrissement progressif de 10 kg ; le poids actuel est 47 kg pour 1,44 m — T.A. = 90-60.

Le reste de l'examen clinique est négatif.

2) LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

a) Les examens généraux.

Hémogramme = 4.360.000 G. R.

7.600 G. Bl.

46 % P.N.

Hémoglobine = 10,5 g %

Valeur globulaire = 0,83

Protides totaux = 64 g ‰

Albumine = 33 g ‰

Fer sérique = 14 γ %

Cholestérol total = 1,90 g ‰

b) Les examens digestifs

1) Radiologie :

- Sur les radiographies gastroduodénales, le plissement duodéal et des premières anses grêles apparaît anormal, de calibre irrégulier.
- Sur le transit baryté du grêle, aspect discret mais indiscutable de « grêle fonctionnel ».

2) La sécrétion acide gastrique spontanée est normale : débit HCl libre = 6,56 mEq/heure ; Volume sécrété = 121 ml.

3) Examen coprologique (Docteur GOIFFON) = présence d'acides gras et de savons. Fibres musculaires bien digérées.

4) Les tests d'absorption

- des sucres : la flèche d'hyperglycémie orale au glucose est très pathologique = 0,05 g. A l'hyperglycémie intraveineuse au glucose, le coefficient d'assimilation glucidique est normal : $K = 1,33 \%$. Il faut signaler aussi qu'une intolérance au lactose est probable puisque le lait déclenchait des troubles digestifs ; mais il n'a pas été fait d'examen pour le vérifier.
- Des lipides. Le dosage des graisses fécales est **normal** sur la moyenne des 3 jours = 3,7 g/24 h. Sur les 3 chiffres, un seul dépasse 6 g.

2,4 — 6,5 — 2,1 g/24 h.

L'épreuve à l'acide oléique I¹³¹ affirme pourtant l'existence d'une malabsorption des graisses :

- sang : courbe plate. La flèche est de 3,5 % Qi à la 9^e heure (N' 10 à 16,5, à la 4^e heure)
- selles : 8,8 % Qi (N' < 5 % Qi)
- urines : 47 % Qi (N' > 50 % Qi)
- de la vitamine B₁₂ : le teste de Schilling est normal = 9,2 % Qi.

5) La biopsie du grêle (Mme le Docteur MARCHE, Hôpital Bichat) porte sur le duodéno jéjunum. Les trois prélèvements examinés montrent une **atrophie villositaire partielle** : « les villosités sont aplaties et atteignent au maximum le quart de l'épaisseur totale de la muqueuse. Les glandes de Paneth sont bien différenciées, le chorion est épaissi d'une part par une réaction scléreuse modérée, d'autre part par une réaction lymphoplasmocytaire également modérée.

Par une coloration au Soudan III et des prélèvements avant et après repas gras, une malabsorption des graisses est mise en évidence. Conclusion : « duodéno-jéjunite atrophique, avec malabsorption des graisses ».

Le 23 novembre 1965, un régime sans gluten est institué.

IV. -- ÉVOLUTION SOUS TRAITEMENT (CF. TABLEAU)

— Revue après 2 mois de régime, le 25 janvier 1966, la malade n'a plus aucun trouble digestif.

De plus, elle a une selle moulée par jour.

L'épreuve d'hyperglycémie orale au glucose est presque normale.

— En juin 1966, un nouveau bilan permet de conclure à la **guérison après 6 mois 1/2 de régime**, comme le montre le tableau.

Par ailleurs,

— une selle moulée par jour, de 100 à 200 g.

— Hémogramme = 5.180.000 G. R.

V G = 1,02

8.400 G.BI. 67 % P.N.

— L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale, maintenant normale, est à nouveau contrôlée par une épreuve intraveineuse : K normal à 1,2 %.

— L'examen coprologique (Docteur GOIFFON) est normal. Le dosage des graisses fécales donne 2 chiffres normaux 1,1 et 1,2 g/24 h.

	Février-mars 1965	↓ RSG Nov. 65 Fin janvier 66	Juin 1966
Poids Kg	44		48
Protides totaux g ‰	64		70
Albumine sérique g ‰	33		40
Fer sérique ‰	14		140
Flèche d'H.G.P. glucose per os g ‰	0,05	0,32	0,50
Acide oléique 1131 % Qi dans les selles des 3 jours	8,8		1,9
Flèche dans le sang : % Qi	3,5 à la 9 ^e heure		12,1 à la 4 ^e heure
Urines des 3 jours : % Qi	47		83

— La biopsie du grêle (prélèvements duodéno-jéjunaux) montre que les anomalies, si elles persistent, ont nettement régressé.

— Un bilan osseux fait en juin 1966 est également normal, sur les plans clinique, radiologique et biopsique. Pour les constantes biologiques, la seule

anomalie concerne une calciurie basse à certains dosages, et un chiffre de calcémie abaissé :

— Calcémie : 95, 88, 91 mg %₀₀

— Phosphatémie : 38, 37, 35 mg %₀₀

— Phosphatases alcalines : 1,5 — 1,5 — 2U. Bodl.

— Calciurie : 150 — 91 — 123 — 20 — 400 mg/24 h.

— Phosphaturie : 786 — 1155 — 780 — 820 — 900 mg/24 h.

— Hydroxyprolinurie : 16 — 16 — 9 mg/24 h.

— Citrémie : 22 mg %₀₀.

Un bilan au Calcium⁴⁰ est fortement positif.

Il faut rappeler que la vitamine D est définitivement arrêtée depuis juillet 1965.

En janvier 1967, la guérison se maintient : la malade ne souffre pas. Elle a encore repris 3 kg.

Toutes les constantes phosphocalciques sont normales, à l'exception de la calciurie qui reste basse (42 et 62 mg/24 h.).

En résumé, chez une femme de 37 ans, ostéomalacie d'apport très améliorée par la vitaminothérapie D (malgré une vitaminorésistance relative), mais révélant une entéropathie au gluten dont les troubles digestifs évoluant depuis 12 ans n'avaient pas été rapportés à la maladie car il n'y avait pas de diarrhée chronique. Pas de stéatorrhée au dosage pondéral, mais une malabsorption des graisses à l'épreuve isotopique. Le régime sans gluten, après arrêt de la vitamine D, entraîne la guérison des troubles digestifs cliniques et biologiques et maintient la guérison de l'ostéomalacie.

IV. — CAS N° IV

Mme DEM... Léocadie, née le 16-5-1921, ex-confectionneuse à domicile, est adressée dans le Service le 18 février 1967, par le Service du Professeur de SEZE, pour exploration d'une diarrhée avec stéatorrhée, associée à une ostéomalacie.

I. — LES ANTÉCÉDENTS

— PERSONNELS.

- Médicaux : dans l'enfance, nombreuses angines et infections dentaires, sinusite chronique.
Pyélonéphrite gauche en 1950.
- Obstétricaux. 5 grossesses à terme.

— FAMILIAUX.

Ses 5 enfants (25, 23, 21, 19 et 14 ans) sont bien portants ; aucun en particulier n'a de troubles digestifs chroniques.

L'histoire de la maladie est dominée par les manifestations osseuses.

II. — LES TROUBLES OSSEUX

Ils débutent de façon progressive en 1960,

- par des douleurs des membres inférieurs à la mise en charge, à la marche, calmées par le repos ;
- avec « picotements » à l'extrémité distale des 2 membres inférieurs.

Une visite systématique du travail constate alors une anémie avec leucopénie ; un traitement par extraits de foie, Calcium, B⁶, B₁₂ et fer, normalise l'hémogramme en 2 mois. Mais par contre l'état de la malade s'aggrave progressivement. Les douleurs rendent la marche très pénible, d'autant qu'elles s'étendent aux cuisses, aux régions inguinales, au bassin, à la partie inférieure du thorax. Toujours exagérées par les efforts, elles rendent tout travail difficile, et la malade perd son emploi en 1962. Ce fait, associé à une grande incompréhension familiale, conduit à une tentative de suicide en 1962 (coma barbiturique). La malade est alors hospitalisée puis suivie régulièrement en milieu psychiatrique, mais divers traitements neuro et psychoanaleptiques n'améliorent pas sa condition.

Après une longue interruption, elle reprend son travail car son état général s'est amélioré ; par contre les douleurs persistent. Pendant l'hiver 1963, nouvelle aggravation des douleurs, qui s'étendent maintenant à la région cervicale et se compliquent de crampes des membres inférieurs et des mains, avec crises de contracture en « main d'accoucheur » apparaissant à l'effort. Divers traitements vitaminiques sont sans effet.

En mai 1964, les psychiatres attribuent à ces douleurs une origine « psychique » ; ce fait paraît être à l'origine d'un état dépressif nécessitant

l'hospitalisation en milieu psychiatrique à Clermont. Le repos améliore légèrement les douleurs, mais celles-ci réapparaissent dès le retour à son domicile, et s'accompagnent d'une asthénie intense et de « tressautements musculaires des membres ».

En février 1966, à la suite d'une chute, la malade est hospitalisée à Lariboisière, dans le Service du Docteur SCHWOB, où on découvre des stries sur les fémurs et les côtes. La malade est transférée en Rhumatologie dans le Service du Professeur de SEZE.

— Exploration des troubles osseux

A l'examen, bon état général : 60 kg pour 1,55 m. On note un signe de Chvostek très positif. L'examen ostéoarticulaire montre une mobilité des articulations conservée, bien que la mobilisation soit douloureuse. Il existe à la pression des os des douleurs intenses, exagérées par la mobilisation.

Sur les radiographies du squelette,

- une déminéralisation au niveau des os du bassin et des vertèbres,
- des stries de Looser-Milkman sur les corticales internes des 2 fémurs, peu au-dessous des petits trochanters, sur les 4^e et 5^e métatarsiens droits, sur les 6^e et 7^e côtes gauches, sur les 7^e et 8^e côtes droites, sur l'épineuse de la 7^e vertèbre cervicale.

Cet aspect radiologique d'ostéomalacie s'associe à un syndrome biologique typique :

Calcémie = 72 mg %₀₀

Phosphatémie = 21 mg %₀₀

Calciurie = 46 mg/24 heures

Phosphaturie = 351 mg/24 heures

Phosphatases alcalines = 12,7 et 23,5^U. Bod.^l (NI* ≤ 1,5^U. dans ce laboratoire).

Il existe une hyperhydroxyprolinurie considérable : 150 mg/24 h. ; par contre la citrémie est normale = 20 mg %₀₀.

La magnésémie est normale = 26 mg %₀₀.

Les épreuves d'hypercalciurie provoquée montrent une rétention très importante du Calcium perfusé : l'élimination n'est que de

- 5 % après perfusion de 792 mgCa (13 mg/Kg)
- 4 % après perfusion de 1056 mgCa (17,6 mg/Kg)

Lors de l'hypercalcémie provoquée par la première perfusion (792 mgCa) une réaction hyperphosphatémiant secondaire est notée (21 → 27 mg P %₀₀).

La biopsie osseuse confirme le diagnostic d'ostéomalacie (Docteur BORDIER) :
« — tissu osseux = volume total très augmenté, volume ostéoïde augmenté, volume calcifié très réduit.

- Signes de résorption très marqués : ostéolyse très importante ostéoclastique et périostéocytaire.
- Signes de construction : apposition ostéoïde considérable, sans fronts de calcification. Ostéoblastes actifs.
- Etat de la moëlle : fibrose très importante.

Conclusion : aspect d'ostéomalacie typique non traitée (larges bordures ostéoïdes sans fronts de calcification) ».

Un bilan au Ca^{45} du 19 au 31 mars, alors que la malade est pourtant sous vitamine D depuis le 20 mars, est typique d'une ostéomalacie d'origine digestive :

Mme DE...		Valeurs normales
Pool	14-441 mg	6000 ± 1000
Turnover	2.397 mg/j	1200 ± 100
Accrétion	2.081 mg/j	900 ± 100
Résorption	2.232 mg/j	900 ± 100
Ca fécal endogène	295 mg/j	150
Absorption vraie	24 %	$50 \% \pm 10 \%$

On obtient à deux reprises des bilans calciques et phosphorés franchement négatifs.

	I	II
Bilan Ca	$686 - (816 + 21) = -151$	$661 - (880 + 13) = -232$
Bilan P	$1094 - (380 + 782) = -78$	$1023 - (480 + 757) = -214$

Un test à la vitamine D intraveineuse montre une sensibilité normale à cette vitamine : à la 3^e heure, la phosphatémie s'élève à 35 mg ‰, et la calciurie des 24 h. s'abaisse à 17,5 mg.

A la recherche d'une étiologie pour cette ostéomalacie (car initialement aucune n'est évidente),

- un bilan rénal est normal : pas de signes de tubulopathie
 - clearance de l'urée : 85 ml/mn
 - clearance de la créatinine : 111 ml/mn
 - chromatographie des acides aminés urinaires normale.
- Il n'existe pas de carence alimentaire.
- La notion de diarrhée intermittente fait demander un examen coprologique : « digestion insuffisante des fibres musculaires et des graisses avec nombreux acides gras et savons » (Docteur GOIFFON).
- Une hyperglycémie au glucose par voie orale est plate ($0,90 \rightarrow 0,95 \%$).
- Un test d'absorption de la vitamine D tritiée montre une malabsorption majeure (0 %) avec une radioactivité plasmatique pratiquement nulle.

Une exploration digestive est proposée mais refusée par la malade. Le traitement sera donc limité à un régime hypercalcique et à la vitamine D : à partir du 20 mars 1966, 20.000^{U.}/jour par voie orale, puis 40.000^{U.}/jour ; en octobre la dose est baissée à 10.000^{U.}, et en décembre la malade décide d'arrêter son traitement car elle lui attribue de nouvelles douleurs des membres.

En janvier 1967, réhospitalisation dans le Service du Professeur de SEZE pour ces douleurs d'un type nouveau.

On apprend que les douleurs osseuses ont été vite et considérablement améliorées. Les douleurs actuelles sont différentes : distales, permanentes, elles touchent les quatre membres ; elles sont pulsatiles, avec sensation de brûlures. L'examen neurologique est normal (l'apparition de signes neurologiques objectifs en 1968 apportera l'explication de ces douleurs).

Par ailleurs, la pression des os n'est pas douloureuse. Les radiographies du squelette montrent le comblement des stries de Looser-Milkman et l'absence de nouvelles stries.

Les examens biologiques phosphocalciques, faits après un mois d'arrêt de la vitamine D, sont identiques au bilan de 1966 :

Calcémie 87 mg $\%$
Phosphotémie 23 mg $\%$
Phosphatases alcalines 7^U. Bod.¹
Calciurie 18 et 28 mg/24 h.
Phosphaturie 682 et 413 mg/24 h.
Hydroxyprolinurie 101 mg/24 h.

Une biopsie osseuse montre, par rapport au premier examen, l'apparition de quelques fronts de calcification, une résorption périostéocytaire diminuée, et la calcification d'une grande quantité de tissu ostéoïde (Docteur BORDIER).

Un nouveau test à la vitamine D (2 ampoules de 600.000^U. à 24 heures d'intervalle) montre une bonne sensibilité, élévation de la phosphatémie à 33 mg $\%$.

Une épreuve d'absorption de la vitamine D₃ — H³ donne un résultat identique à la précédente : le coefficient d'absorption est de 0 %.

A ce moment, **une hypoprothrombinémie majeure** est révélée par une épistaxis abondante et un hématome fessier. Le taux de prothrombine est au-dessous de 10 %, le thromboélastogramme très perturbé : r = 20' (normal 3'30 à 5'). Une étude de tous les facteurs du complexe prothrombique (Docteur VERGOZ) est pratiquée :

- prothrombine vraie < 10 %
- proconvertine < 10 %
- accélélerine 75 %
- Consommation de la prothrombine = 0 %
(normale > 70 %)

Par des injections de vitamine K, le taux de prothrombine revient rapidement à 41 % puis 75 % en quelques jours. Cette fois la malade accepte une exploration digestive complète.

III. — EXPLORATIONS DIGESTIVES

Les troubles digestifs, durant depuis 10 ans, sont faits d'une diarrhée intermittente, qui est restée « périodique », pré-menstruelle, jusqu'en 1966. **Depuis un an, par contre, la diarrhée est quasi-permanente**, alternant seulement

avec de rares phases de constipation. Elle est faite de 3 à 6 selles par jour, surtout nocturnes, pâteuses ou liquides, fétides, graisseuses, non homogènes contenant des fragments alimentaires (viandes). Elle est exagérée par les émotions, le froid, les règles, calmée par les opiacés. Lors de l'hospitalisation dans le Service, il y a 2 à 10 selles par jour ; sur 10 jours, le poids journalier moyen est 740 g/24 h.

La diarrhée s'accompagne de douleurs en barre sous-ombilicale, de gaz abondants, de ballonnement abdominal. La malade se plaint de nausées, mais son appétit est conservé.

A L'EXAMEN,

Le poids est de 56 kg. pour 1,55 m ; l'amaigrissement n'est que de 4 kg. en un an. Il existe une asthénie modérée. Une pâleur cutanéomuqueuse intense frappe, ainsi qu'une pigmentation « café au lait » surajoutée, seulement cutanée. Cœur régulier à 80 ; petit souffle systolique de pointe. T.A. = 130-80 mms Hg. Il n'y a pas d'hépatome — ou de splénomégalie, pas de météorisme abdominal. Le reste de l'examen est normal, en dehors des signes de Chvostek et de Trousseau positifs.

EXAMENS GENERAUX

— N.F.S. : 3.050.000 G. R.

3.400 G. Bl.

51 % P. N., 1 % éosin., 44 % lymphos, 4 % monocytes
300.000 plaquettes

— Hémoglobine : 9,5 g %

— V.S. = 5 — 13^{mm} pour la 1^{re} et la 2^e heures.

— Urée = 0,20 g % — Glycémie = 0,75 g %

— Protides totaux = 57 g %. Albumine = 35,2 g %

globulines α_1 = 4

α_2 = 4

β = 7,4

γ = 6,4

Plusieurs immunoélectrophorèses du sérum (Docteur ROUSSELET, Lariboisière, et Docteur BURTIN, Villejuif) montrent un déficit isolé en IgM. Dans la salive et le liquide intestinal (Docteur BURTIN), on ne retrouve que de l'IgA.

— Lipides totaux = 3,60 g %

— Cholestérol total = 1,30 g %. Cholestérol estérifié = 0,65 g %

— Bilirubinémie : 2 mg %. Tests de floculation négatifs.

— Elimination urinaire des hormones stéroïdiennes :

17 céstéroïdes = 3 mg/24 h.

17 — O H corticostéroïdes = 3,5 mg/24 h.

— Ionogramme sanguin : Cl = 108, Na = 141, K = 3,8 mEq/%.

— Ionogramme urinaire : Cl = 30, Na = 48, K = 20,5 mEq/1 diurèse 1900cc)

- Un bilan phosphocalcique et magnésien, fait en mars, avant le début du traitement, reste identique aux précédents malgré la dose importante de vitamine D (1.200.000U.) reçue moins d'un mois auparavant :
dans le sang, Ca = 84 et 85, P = 22
Mg plasmatique = 15 et 17 mg %₀ ; dans les urines, Ca = 22 mg/24 h.

LES EXPLORATIONS GASTROINTESTINALES

1. — RADIOLOGIQUES

- gastroduodénales = normales
- du grêle : aspect typique de « grêle fonctionnel ». Le coecum n'est opacifié qu'à la 7^e heure.

2. — BIOLOGIQUES

- La sécrétion gastrique pré — et post-histaminique, étudiée par tubage, est normale :

		Volume horaire	Débit HCl libre mEq/heure
1 ^{re} injection d'histamine	→	48	0,27
		73	6,92
2 ^e injection d'histamine	→	63	6,08

- La sécrétion pancréatique étudiée par tubage duodénal après stimulation par pancréozyimine et sécrétine, est normale,
 - tant pour les enzymes
 - lipase : concentration maximum 224U.
 - trypsine : concentration maximum 11,8U.
 - que pour la sécrétion hydrobicarbonatée (concentration maximum de bicarbonates = 78 mEq/1.)
- L'examen coprologique (Docteur GOIFFON) avait montré (cf. supra) une stéatorrhée acide et savonneuse et une maldigestion des fibres musculaires.
- L'étude du temps de transit, par l'épreuve au Rouge Carmin, montre une accélération : 8 h. 30 pour la première selle.
- Les dosages fécaux montrent
 - **une stéatorrhée** = 8,85 g/24 h., moyenne de 4 dosages journaliers (avec 2 chiffres à 14,7 et 12,1),
 - l'absorption des sucres : à l'hyperglycémie provoquée par voie orale, au glucose, malabsorption majeure avec courbe pratiquement plate (0,75 → 0,80 g %₀) = flèche de 6,7 %.

A l'épreuve intraveineuse, coefficient d'assimilation glucidique normal = K = 1,50 %.
- Une malabsorption de la vitamine B₁₂ est attestée par le test de Schilling = 4,7 % du Qi dans les urines.

3. — HISTOLOGIQUES

La biopsie du grêle comporte 4 prélèvements de 1,64 m à 1,30 m des arcades dentaires : un iléal (1,64 m) et 3 jéjunaux (1,50 — 1,35 m et 1,30 m).

L'aspect à la loupe binoculaire est uniforme pour les prélèvements jéjunaux = muqueuse plate « en nid d'abeille ». Pour le prélèvement iléal, léger relief contourné.

A l'examen histologique, tous les fragments jéjunaux ont le même aspect. Il s'agit d'une muqueuse **sans la moindre ébauche de villosités**. Pratiquement, tous les prélèvements montrent une muqueuse exulcérée en surface où l'on met de temps en temps en évidence un petit lambeau de revêtement épithélial. Celui-ci, quand il subsiste, montre des noyaux disposés irrégulièrement et une petite infiltration lymphocytaire. Sur le prélèvement iléal, il existe quelques ébauches de villosités, dont l'implantation très large englobe 4 ou 5 cryptes.

Les glandes des cryptes ne sont pas raréfiées. Elles s'ouvrent le plus souvent directement en surface où elles forment un petit pertuis. Elles montrent de nombreuses mitoses, et sont au sein d'un chorion dont l'infiltration cellulaire est très importante, de type lymphoplasmocytaire. Beaucoup de plasmocytes ont un cytoplasme volumineux et très éosinophile.

En conclusion, atrophie villositaire totale sur le jéjunum, subtotale sur l'iléon, sans diminution des cryptes glandulaires. La muqueuse est le siège d'une inflammation chronique de type lymphoplasmocytaire (Docteur C. BOGNEL). Une étude histoenzymologique a été pratiquée sur un prélèvement avec ébauches de villosités : elle montre la persistance d'activités enzymatiques, mais altérées plus ou moins gravement (BOGNEL J.C. et coll., 1967).

4. — BACTERIOLOGIQUES :

Aux cultures sur milieux spéciaux, pas de staphylocoques pathogènes, pas de salmonelles, ni de shigelles.

Un régime sans gluten est institué le 18 mars 1967.

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Il faut faire plusieurs remarques :

- Le régime sans gluten est **suivi de façon imparfaite** jusqu'en octobre 1967, car les possibilités financières de la malade sont très limitées, et il faut reconnaître que les aliments à base de gluten, le pain en premier, sont d'un prix plus modique que la viande par exemple... D'autre part la malade ne comprendra qu'au bout de quelques mois la nécessité absolue d'un régime strict.
- Par contre la survenue d'une maladie intercurrente, une hépatite virale, à la fin mars, rend nécessaire **une corticothérapie** qui aura un effet spectaculaire sur les troubles digestifs, au début de l'évolution sous traitement.
De la fin mars au 11 mai 1967, date de sa sortie du Service, deux incidents sont en effet à noter :
- Cette **hépatite virale** post transfusionnelle (transfusions en janvier 1967) a une symptomatologie clinique et biologique typique. Une corticothérapie (Δ — Cortisone 30 mg/j.) est instituée le 3 avril en raison de l'asthénie, de

l'anorexie et des autres troubles digestifs en rapport avec la maladie intestinale. Elle est arrêtée le 11 mai. L'évolution de cette hépatite est bénigne. Les tests hépatiques du début du mois de mai sont normaux, avec seulement une clearance de la B.S.P. un peu abaissée = $P_1 = 8,1 \%$.

- **L'anémie** s'aggrave en avril : 2.600.000 G.R., hypochrome (V.G. = 0,60 ; Hb = 4,75 g %) et hyposidérémique = 20 %, sans leucopénie = 6.400 G.B.I. Au myélogramme, il persiste une bonne réaction érythroblastique. Au traitement par l'acide folique et la vitamine B₁₂, il faut ajouter du fer injectable et deux transfusions de culot globulaire pour améliorer ce trouble.

Les troubles digestifs sont d'emblée très améliorés. La diarrhée disparaît dès les premières semaines : une à deux selles par jour, dont le poids revient à des valeurs normales = 260 g/24 h., sur une moyenne de 13 jours, en fin avril-début mai. Mais des dosages fécaux attestent, après 50 jours de régime, que l'amélioration clinique s'accompagne en fait d'une malabsorption sévère :

Jour	Poids de selles g/24 h.	Graisses g/24 h.	N fécal g/24 h.
9 au 10 mai	250	11,85	3,45
10 au 11 mai	220	18,55	3,04
11 au 12 mai	200	17,76	2,80
Moyenne	223	16	3,1 (N ^l . ≤ 2)

La stéatorrhée est confirmée par les méthodes isotopiques. Le 11 mai, à sa sortie du Service, son état général est bon ; elle pèse 67 kg., elle n'est plus asthénique et n'a plus de diarrhée (une selle moulée par jour).

Son traitement de sortie comprend, outre le régime sans gluten, l'acide folique, le fer injectable, la vitamine B₁₂, de la vitamine D = 24.000 U./j. Cette vitaminothérapie instituée le 19 avril sera également soumise aux décisions de la malade, qui arrête d'elle-même le traitement de juillet à septembre, et en octobre.

Réhospitalisée dans le Service le 13 novembre 1967, la malade présente une amélioration dissociée :

- cliniquement, son état général (67 kg) et digestif (aucun trouble) est bon
- par contre il persiste des douleurs des membres inférieurs, cependant beaucoup moins intenses qu'au début de l'évolution. Nous verrons que leur origine est peut-être davantage neurologique qu'osseuse.

La vitaminothérapie D est arrêtée depuis un mois ; la calcémie qui était remontée à 92 mg %₀ à la fin avril, a chuté à 77 mg %₀ ; la calciurie est à 29 mg/24 h., les phosphatases alcalines à 23 U. Bod. Les radiographies osseuses (bassin et rachis lombaire) montrent toujours une importante déminéralisation.

Les examens généraux sont inchangés :

- Hémogramme : 3.600.000 G. R., 4.000 G. Bl.
- Hémoglobine : 11,5 g % — Fer sérique = 27 γ %. Saturation de la sidérophiline : 6 %.
- Protides totaux : 59 g ‰, dont albumine 35 g ‰. Immunoélectropharèse = déficit important en Ig M, modéré en Ig G.
- Cholestérol total = 1,50 g ‰. Cholestérol estérifié = 0,75 g ‰.

Les signes de malabsorption sont inchangés :

- Hyperglycémie provoquée = flèche de 15,75 % de la glycémie initiale (glycémie témoin = 0,95 g ‰).
- Stéatorrhée persistante = 9,64 g et 13,65 g pour des poids de selles de 100 et 210 g/j.
- Test de Schilling très pathologique = 0,36 % du Qi (fait avec adjonction de facteur intrinsèque).

Une biopsie du grêle (4 prélèvements) montre que l'atrophie villositaire totale persiste sur le grêle proximal. Il existe une grande quantité de cellules de Paneth. L'infiltrat inflammatoire reste très marqué. L'élimination urinaire dès 17 — cétostéroïdes et 17 — OH reste très abaissée :

— 17 cétostéroïdes = 2,4 mg/24 h.

— 17 hydroxCorticostéroïdes = 1,3 mg/24 h.,

à rapprocher d'une T.A. = 90—60 mms Hg, et de la persistance d'une mélanodermie. Un test de Thorn n'a pu être fait en raison du départ prématuré de la malade.

A partir de cette date, le régime sans gluten est scrupuleusement suivi.

La malade est revue en consultation en février 1968 :

- son état général est bon (68 kg).

Le transit digestif est normal.

- La malade se plaignant encore de douleurs des membres inférieurs est adressée en consultation au Docteur BORDIER (Service du Professeur de SEZE) et une nouvelle hospitalisation dans ce Service est décidée.

De nouvelles explorations sont ainsi pratiquées en avril 1968. Il faut noter que la vitaminothérapie D n'a pas été reprise depuis octobre 1967.

- L'état général est excellent ; il existe même une surcharge pondérale = 73,5 kg.

- Il n'y a aucun trouble digestif, en particulier le transit est normal.

- La malade se plaint toujours de douleurs des membres inférieurs, identiques aux troubles de janvier 1967 : douleurs pulsatiles et fourmillements au niveau du dos des pieds et des jambes. Il existe d'autre part des douleurs costales.

L'examen neurologique montre maintenant **une atteinte périphérique au niveau des membres inférieurs** : déficit moteur modéré, discret déficit de la sensibilité profonde au diapason, réflexes ostéotendineux rotuliens et achilléens

abolis, pas de signe de Babinski. Ce tableau correspond aux signes de la neuropathie qui peut compliquer la maladie cœliaque.

L'examen ostéoarticulaire montre toujours une douleur à la pression des os, au niveau des côtes et des épineuses dorsales, mais d'intensité modérée.

La marche est pratiquement normale, sans boiterie ni dandinement.

Les radiographies osseuses ne montrent pas de stries.

L'étude biologique phosphocalcique est normale, en dehors d'une hypocalciurie et d'une hyperhydroxyprolinurie franche (les phosphatases alcalines sont par contre presque revenues à la normale) :

— calcémie = 92 mg %₀₀

— phosphatémie = 46 mg %₀₀

— phosphatases alcalines = 2,4^U. Bod.¹ ($N^1 \leq 1,5^U$. B.)

— calciurie = 14 à 34 mg/24 h.

— phosphaturie = 630 à 840 mg/24 h.

— hydroxyprolinurie = 72 et 109 mg/24 h.

En conclusion, chez une femme de 45 ans, ostéomalacie sévère améliorée par la vitamine D à fortes doses, malgré une vitaminorésistance importante et révélant une maladie cœliaque avec stéatorrhée. Régime sans gluten initialement mal suivi, expliquant la lenteur de l'amélioration.

V. — CAS N° V

Mme LOU... Charlotte, née en 1892, ancienne couturière, est adressée par le Service du Professeur de SEZE, le 30 septembre 1963, pour exploration d'une stéatorrhée associée à une ostéomalacie et à une anémie.

I. -- ANTÉCÉDENTS

- Médicaux : en dehors de la diarrhée survenant par périodes à partir de 1959,
 - en 1958, au décours d'une pneumopathie aiguë, une asthénie et une anémie persistantes font prescrire des injections de B₁₂ et d'extraits de foie,
 - en 1960, une anémie importante est à nouveau diagnostiquée, avec hyposidérémie. Une hospitalisation à Pontoise est motivée,
 - en 1961, une nouvelle hospitalisation à Pontoise pour anémie permet seulement d'éliminer une maladie de Biermer et un cancer gastrique.
- chirurgicaux : cure de prolapsus utérin
- gynécologiques : ménopause à 48 ans
- familiaux : son fils aîné a souffert de « gastroentérite » dans l'enfance.
Par ailleurs, alimentation normale, non carencée.

II. -- LES TROUBLES OSSEUX

Ils doivent être rapportés d'abord, puisqu'ils ont été explorés en premier.

- En 1961 apparaissent des douleurs osseuses. Leur persistance conduit en 1962 à une étude biologique et radiologique qui conclut à une ostéomalacie. Un traitement par Stérogyl 15 et Calcium à fortes doses, a d'abord un effet spectaculaire sur les douleurs, mais celles-ci réapparaissent ensuite brutalement et l'augmentation des doses vitaminiques restent sans effet. La malade est alors hospitalisée à Lariboisière dans le Service du Professeur de SEZE.

A L'EXAMEN,

- les douleurs sont de siège dorsolombaire, en ceinture, mais elles frappent aussi le bassin, les membres inférieurs. Elles s'accompagnent d'une « marche en canard » typique et d'une impotence fonctionnelle bientôt complète.
- Il existe une douleur vive à la mobilisation des articulations, mais leur mobilité est pratiquement normale. La pression des os est très douloureuse.
- Les radiographies osseuses montrent une déminéralisation importante (clichés du bassin et du rachis) une dorsarthrose et des stries de Looser-Milkman bilatérales et symétriques, au 1/3 inférieur des cubitus.
Le syndrome biologique comporte :
- Calcémie = 85 mg %

- Phosphatémie = 17 mg %
- Calciurie = 48 mg/24 h.
- Phosphaturie = 580 mg/24 h.
- Phosphatases alcalines : 4,5U. Bod.¹ ($N' \leq 1,5U.$, dans ce laboratoire).

Après perfusion calcique, l'élimination urinaire n'est que de 13 % du Calcium perfusé.

La biopsie osseuse montre de larges bordures ostéoïdes. Lors de l'enquête étiologique pour cette ostéomalacie,

- l'origine rénale est envisagée devant cette ostéomalacie résistante à la vitamine D. Mais il n'existe aucun signe biologique en faveur d'une tubulopathie. Les fonctions rénales « globales » sont également normales : clearance de l'urée : 50 et 68 ml/mn.
- Il n'existe pas de carence d'apport ni d'anémie.
- En raison des épisodes diarrhéiques, une origine digestive est envisagée et des explorations demandées vont être en faveur de cette hypothèse ; en particulier une stéatorrhée à 8,40 g/24 h., faite essentiellement d'acides gras et de savons.

Un bilan au Ca^{45} , après 2 mois d'arrêt du traitement vitaminique D, et sous surcharge phosphorée, montre, outre une élévation de l'accrétion et de la résorption, une absorption calcique légèrement abaissée et un calcium fécal endogène élevé.

	Mme L...	Valeurs normales
Pool	5690 mg	6.000 $\pm$ 1000
Turnover	1633 mg/j	1.200 $\pm$ 100
Accrétion	1366 mg/j	900 $\pm$ 100
Résorption	1401 mg/j	900 $\pm$ 100
Ca fécal endogène	210 mg/j	150
Absorption vraie	36 %	50 % $\pm$ 10 %

Par la méthode des bilans,

Bilan Ca = — 35

Bilan P = + 70

Un bilan avait été pratiqué lorsque la malade était sous vitaminothérapie D à doses massives (30 mg/j calciférol) et sous surcharge phosphorée (2500 mg/j) =

Pool	10253 mg
Turnover	2678 mg/j
Accrétion	2392 mg/j
Ca fécal endogène	172 mg/j
Absorption vraie calcique	51 %

On note ainsi l'élévation du pool calcique et surtout la normalisation de l'absorption calcique vraie, la baisse du calcium fécal endogène.

Un nouveau traitement de vitamine D (1.200.000 U./jour par voie orale) et de Calcium (1.500 g/jour) est institué.

	Calcémie mg ‰	Phosphatémie mg ‰	Calciurie mg/24 h.	Phosphaturie mg/24 h.
29-8-63	89	30	48	255
30-8			40	220
31-8			24	228
1-9			20	345
2-9			20	260
9-9	90	40	12	260
15-9	90	40	40	280
23-9	91	48	34	

Sous ces doses massives, il existe une réponse : élévation de la phosphatémie et baisse transitoire de la calciurie.

Ce traitement, associé à des transfusions et à une vitaminothérapie B₁₂ pour corriger l'anémie, entraîne une amélioration spectaculaire sur le plan clinique.

Mais

- la notion antérieure de résistance secondaire au traitement vitaminique,
- l'existence de troubles digestifs, de cette anémie,
- la découverte de la stéatorrhée,

font attribuer cette ostéomalacie à une malabsorption, et la malade est transférée dans le Service le 30 septembre 1963, pour explorations.

III. — LES TROUBLES DIGESTIFS

A) LA DIARRHÉE.

La diarrhée est apparue brutalement en 1959 : 10 selles par jour, liquides, fétides ; cet épisode dure 20 jours. Un épisode identique survient en 1960. Depuis cette époque, tous les ans, un ou deux épisodes diarrhéiques durant plusieurs jours, parfois très marqués, alternent avec des phases de constipation.

La diarrhée serait déclenchée par la prise de lait.

Ainsi, il n'y a pas de diarrhée chronique, mais seulement des **crises brèves de diarrhée**.

Dans le Service, la malade a une ou deux selles par jour, matinales, de consistance dure, de couleur marron foncé ; leur poids est normal : 245 g/jour, sur une moyenne de 6 jours.

Il existe des **signes digestifs associés**, qui sont, contrairement à la diarrhée, **permanents** : douleurs à type de coliques, calmées par les selles, gaz fréquents,

ballonnement abdominal, brûlures épigastriques. Enfin il existe une anorexie importante.

B) L'EXAMEN CLINIQUE

L'amaigrissement est important : 14,5 kg depuis 1960 ; le poids actuel est 43,5 kg pour 1,59 m. La malade a un aspect amaigri mais il n'y a pas de signes de déshydratation.

A l'examen, le cœur est normal, le rythme régulier à 72/minute ; la T.A. = 130-70 mms Hg.

L'abdomen est météorisé. Il existe une hépatomégalie ; le bord supérieur du foie est en place, le bord inférieur déborde de 3 travers de doigt le rebord costal. La surface du foie est ferme, lisse, régulière, non douloureuse. Il n'y a ni splénomégalie, ni ascite, ni circulation collatérale superficielle abdominale.

C) LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES NON SPECIFIQUES

Hémogramme : 3.200.000 G. R.

3.720 G. Bl. Formule leucocytaire normale.

Valeur globulaire = 1. Myélogramme normal.

Vitesse de sédimentation = 8—22 mms pour les 2 premières heures.

Glycémie = 0,90 g ‰. Urée sanguine = 0,30 g ‰.

Ionogramme sanguin : Cl = 101, Na = 137, K = 4,1 mEq ‰.

Protides totaux = 61 g ‰.

Albumine = 35,4 g ‰.

La composition des protides, en pourcentage :

Albumine = 58 ‰

Globulines α_1 = 4 ‰

α_2 = 8 ‰

β = 8 ‰

γ = 22 ‰

D) UN BILAN HEPATIQUE, qu'il est légitime d'isoler en raison de l'hépatomégalie, comprend en outre :

— Taux de prothrombine = 81 ‰

— Cholestérol total = 1,40 g ‰

— Cholestérol estérifié = 0,90 g ‰

— Bilirubine totale = 3 mg ‰

— Epreuve à la B.S.P. = — 15' = 17 ‰

— 45' = 3 ‰

— Les tests de floculation sont peu perturbés.

Ainsi, l'exploration fonctionnelle hépatique est pratiquement normale, hormis l'hypocholestérolémie dont l'origine intestinale est plus probable.

La ponction biopsie du foie conclut à une **stéatofibrose inflammatoire modérée**, sans cirrhose.

E) LES EXPLORATIONS INTESTINALES ET PANCRÉATIQUES

1) BIOLOGIQUES

a) Le tubage pancréatique après stimulation par la Sécrétine et la pancréozymine donne des chiffres normaux pour la sécrétion hydrobicarbonatée et les activités enzymatiques (lipase et trypsine).

b) Les épreuves d'absorption.

— Des graisses. Les épreuves isotopiques confirment la stéatorrhée acide et savonneuse (le résultat du Docteur GOIFFON = 8,40 g/24 h., dont savons et acides gras = 7,85 g). L'acide oléique et la trioléine ont été marqués à l'I¹³¹, les 2 épreuves ayant été pratiquées à deux semaines d'intervalle.

	Sang % Qi				Urines % Qi			Selles — % Qi et poids de selles par jour		
	2 h.	4 h.	6 h.	9 h.	1 ^{re} j.	2 ^e j.	3 ^e j.	1 ^{er} j.	2 ^e j.	3 ^e j.
Acide oléique	1,8	2,3	1,9	1,9	29,6	7,7	0,5	18 280 g.	20,8 190 g.	0,9 140 g.
Trioléine	3,6	4,3	3,1	2,1	30,2	5,3	0,8	0,7 150 g.	7 300 g.	8,1 400 g.

Au total, dans les urines :

— acide oléique = 37,8 %
— trioléine = 36,3 %

} N' > 50 %

Dans les selles :

— acide oléique = 39,7 %
— trioléine = 15,8 %

N' ≤ 5 %

— Des sucres. L'hyperglycémie provoquée par voie orale est pathologique — la courbe est aplatie (flèche d'hyperglycémie = 30 % de la glycémie initiale) —, alors que le coefficient d'assimilation glucidique étudié par l'épreuve intraveineuse est normal.

2) RADIOLOGIQUES.

Les radiographies gastroduodénales et coliques sont normales.

Le transit du grêle montre un aspect typique de « grêle fonctionnel ».

3) HISTOLOGIQUES.

La biopsie du grêle (5 prélèvements **proximaux**, avant et après ingestion de graisses) montre sur tous les fragments une disparition totale des villosités. Il persiste quelques lambeaux de revêtement cylindrique superficiel, séparés par des érosions à fond légèrement inflammatoire, et sur ce revêtement on retrouve des traces de plateau strié de hauteur irrégulière dont la biréfringence est elle aussi irrégulière.

Les cryptes de Lieberkühn sont régulièrement dispersées dans un chorion présentant un discret infiltrat plasmocytaire.

La coloration des graisses par le Soudan III est totalement négative. Il n'existe notamment aucune inclusion intracytoplasmique dans les cellules superficielles.

La coloration des lipases est elle aussi totalement négative. En conclusion, « jéjunite atrophique totale ayant l'aspect d'une sprue idiopathique » (Docteur MARTIN, Service du Professeur DEBRAY, Hôpital Bichat).

Un régime sans gluten est institué, mais ne sera pas initialement bien suivi. Plusieurs rechutes des troubles digestifs surviendront, avec syndrome biologique d'hypophosphocalcémie. En particulier la phosphatémie reste toujours très basse. Lors d'une de ces rechutes (avec stéatorrhée à 12 g/24 h.), un test à la vitamine D tritiée montre une malabsorption à 29 %.

Ce n'est qu'ultérieurement, sous **exclusion stricte du gluten**, qu'une guérison stable sera maintenue avec élévation progressive de la phosphatémie vers des valeurs normales, **sans adjonction de vitaminothérapie D**.

En conclusion, chez une femme de 71 ans, ostéomalacie sévère fortement résistante à la vitaminothérapie D et révélant une maladie coéliquaie de l'adulte qui n'entraînait qu'une diarrhée intermittente. Stéatorrhée et malabsorption de la vitamine D. Une guérison stable n'est obtenue que par un régime sans gluten bien suivi.

VI. — CAS N° VI

M. STE... Stéphan, né le 7-2-1913, gérant de Société, est adressé dans le Service le 23 janvier 1967 par le Service du Professeur de SEZE pour une diarrhée chronique avec ostéoporomalacie.

I. — ANTÉCÉDENTS

Ce sujet d'origine arménienne vit en France depuis 1922. Dans ses antécédents personnels, aucun passé digestif. De même dans sa famille, on ne note pas de maladie digestive chronique.

II. — HISTOIRE DE LA MALADIE

— La diarrhée est apparue en novembre 1965, assez brutalement mais sans fièvre. Il faut redire qu'on ne retrouve aucun trouble digestif antérieur à cette date.

Cette diarrhée se répète en épisodes durant 30 à 45 jours, avec quatre phases de rémission de deux mois environ, sans périodes de constipation.

Elle est faite de deux à trois selles pâteuses par jour ; les divers traitements : sulfaguandine, ultralevure, mezaforme, polymyxine... ont une action nulle ou transitoire. Cette diarrhée entraîne vite une altération sévère de l'état général.

— Des talalgies bilatérales surviennent en mai 1966, apparaissant à la marche ; elles persistent malgré plusieurs traitements antiinflammatoires (indométhacine, butazolidine) et conduisent à l'hospitalisation en octobre 1966 dans le Service du Professeur de SEZE.

III. — ÉTUDE DES TROUBLES OSSEUX

— Cliniquement, hormis les talalgies, qui disparaîtront dès la mise au repos, il n'y a pas de douleurs osseuses spontanées ou provoquées.

Il n'y a pas de crise de téanie, mais des signes de Trousseau et de Chvostek positifs.

— Les radiographies du squelette (rachis, bassin, pieds) montrent une importante augmentation de la transparence osseuse, une trame fibrillaire d'aspect ostéoporotique, et l'absence de stries de Looser-Milkman — donc un aspect d'ostéoporse.

— Le syndrome biologique est par contre de type **OSTEOMALACIQUE**. Il existe un faux syndrome d'insuffisance parathyroïdienne car le malade a reçu auparavant de la vitamine D (avant son hospitalisation, du STEROGYL per os a été prescrit, les doses sont inconnues). Ainsi le chiffre de la phosphatémie en particulier est ininterprétable.

— Calcémie = 62 et 64 mg %

— Phosphatémie = 37 mg %

- Calciurie = 14 et 29 mg/24 h.
- Phosphaturie = 115 et 189 mg/24 h.
- Les phosphatases alcalines sont discrètement élevées = 3^U. Bod.¹ (N' ≤ 1,5^U, dans ce laboratoire).
- L'hydroxyprolinurie est légèrement augmentée, jusqu'à 60 mg/24 h.; moyenne sur 6 dosages = 46,3 mg/24 h.
- La magnésémie sérique est abaissée : 15 mg %₀₀

Il n'y a pas d'insuffisance rénale : la clearance de la créatinine est normale : 120 ml/min.

L'épreuve d'hypercalciurie provoquée (perfusion de 880 mgCa) montre une rétention élevée : élimination urinaire de 11 % seulement du Calcium perfusé. Un bilan au calcium⁴⁵ est pratiqué, mais les valeurs normales obtenues sont sans valeur puisque le malade a reçu de la vitamine D.

Bilan Ca ⁴⁵ (après prise de vitamine D)		
	STE...	Valeurs normales
Pool	6.190 mg	6000 ± 1000 mg
Turnover	997 mg/j	1200 ± 100 mg/j
Accrétion	898 mg/j	900 ± 100 mg/j
Résorption	518 mg/j	900 ± 100 mg/j
Ca fécal endogène ..	76 mg/j	150 mg/j
Absorption Ca vraie ..	60 %	50 % ± 10 %

Les bilans sont fortement positifs : Ca = + 467

P = + 542

- **L'examen histologique osseux** (Docteur BORDIER) confirme la prise de vitamine D, sur la présence de nombreux fronts de calcification. Par ailleurs l'aspect est celui d'une **ostéoporomalacie**.

« Le volume osseux cortical et spongieux est diminué. La résorption est nettement augmentée, avec zones de fibrose (juxta résorption).

Les 2/3 environ des travées sont bordées d'une apposition ostéoïde, le plus souvent fine, quelquefois plurilamellaire. Au bleu de toluidine, nombreux fronts de calcification. Au total, aspect d'ostéomalacie traitée, associée à une atrophie osseuse ».

- Devant la phosphatémie normale, et avant qu'on ait la notion (difficile à retrouver) de prise de vitamine D, divers tests sont pratiqués pour explorer cette « insuffisance parathyroïdienne ». Ainsi, un test à la parathormone, qui ne montre pas d'élévation de la phosphaturie. Redisons qu'il s'agissait en fait d'une fausse hypoparathyroïdie, la phosphatémie s'étant élevée sous l'effet du traitement. Une preuve en est apportée par **le test à la vitamine D**, qui montre une **sensibilité normale à cette vitamine** : la phosphatémie s'élève de façon significative. L'élévation parallèle de l'hydroxyprolinurie est habituelle dans les ostéomalacies.

		SANG			URINES		
		Ca mg/‰	Pmg ‰	Diurèse ml	Ca	P mg/ 24 h.	OH Prolinurie
Jour de contrôle :	19-11-1967	64	31	1600	16	144	33
Injection de vit. D.I V. →	20-11-1967	57	44	1700	14	280	50
	21-11-1967	57	52	1550	19	473	58

L'origine digestive de cette ostéoporomalacie paraît probable en raison de la diarrhée, et de l'absence d'une autre cause évidente. L'examen coprologique (Docteur GOIFFON) montre une stéatorrhée avec créatorrhée. Le malade est transféré dans le Service pour explorations le 13 janvier 1967.

IV. -- ÉTUDES DES TROUBLES DIGESTIFS

A) **LA DIARRHÉE** est faite actuellement de 2 à 5 selles par jour, d'horaire régulièrement réparti dans la journée (2 selles nocturnes). Elles sont liquides, mousseuses, un peu fétides, jaunâtres, renfermant des fragments alimentaires. Leur poids est très élevé : 1.025 g/jour, sur une moyenne de 10 jours. Cette diarrhée s'accompagne

- d'un météorisme, de pesanteurs abdominales basses, de fréquentes émissions de gaz,
- de nausées avec vomissements alimentaires et bilieux. L'anorexie est très marquée.

B) **A L'EXAMEN D'ENTRÉE**, le sujet est très amaigri : 44 kg pour 1,67 m ; le poids était de 64 kg en novembre 1965.

Il existe une asthénie intense ; un gérontoxon est noté. La langue est normale. Il n'y a pas d'hippocratisme digital. Il n'y a pas de signes de déshydratation. Le cœur est normal à l'auscultation. T.A. = 105 — 60 mmsHg (puis 90 — 60, quelques jours plus tard).

L'examen abdominal est normal en dehors du météorisme. Il n'y a pas d'hépatosplénomégalie. Toucher rectal et rectoscopie sont normaux.

Les signes de Chvostek et de Trousseau sont positifs.

C) LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES GENERAUX

- Hémogramme : 4.710.000 G. R. (hématocrite 41,5 %)
 - 4.600 G. Bl., — 63 % polynucléaires neutro
 - 10 % éosinophiles
 - 25 % lymphocytes
 - 2 % monocytes
 - 280.000 plaquettes.

Cette éosinophilie va persister tout au long de l'évolution sans recevoir d'explication.

Il faut noter par ailleurs que le malade a reçu récemment de la vitamine B₁₂ intramusculaire. Ultérieurement, anémie à 3.450.000 G. R. avec Hb = 8,5 g % et fer sérique = 20 γ %

- glycémie : 0,80 g %
- urée sanguine : 0,20 g %
- Protides totaux : 50 g %
 - Albumine = 26,5 g %
 - Globulines α₁ = 4 g %
 - α₂ = 5,5 g %
 - β = 8 g %
 - γ = 6 g %

L'immunoélectrophorèse (Docteur ROUSSELET, Lariboisière) confirme la diminution de l'albumine et des gammaglobulines, et note une augmentation de l'IgA.

- Ionogramme sanguin : Cl = 106, Na = 141 ; K = 4,1, R.A. = 16 mEq/l.
- Ionogramme urinaire : Cl = 239, Na = 143, K = 33 mEq/24 h.
- Les dosages phosphocalciques donnent les mêmes chiffres que précédemment. La magnésémie est normale = 18,5 mg %, mais la magnésurie est très abaissée = 32,5 mg/24 h.
- Lipides totaux = 4,40 g %. Cholestérol total = 1,25 g %. Cholestérol estérifié = 0,75 g %.
- Taux de prothrombine : 50 % et 59 %.

Mais un bilan de l'hémostase (Docteur VERGOZ) est pratiquement normal :

- Temps de Quick = 100 %
- Prothrombine vraie = 82 %
- Procouvertine = 55 %
- Accéléline = 100 %.
- Clearance fractionnelle de la B.S.P. normale = P₁ = 10,6 % — Bilirubinémie : 4,5 mg % — Transaminases SGOT = 35^U ; SGPT = 45^U. Fr.
- Elimination urinaire des stéroïdes surrénaliens abaissée, mais le test de Thom montre qu'il s'agit d'une insuffisance surrénale fonctionnelle :

ACTH

	1 ^{er} jour	2 ^e jour	3 ^e jour
17 céstost. mg/24 h.	3,8	4	2,2
17-OH mg/24 h.	3	12,6	2,6
Diurèse ml.	750	800	950

- amylasémie et amylasurie normales.

D) LES EXPLORATIONS GASTROINTESTINALES

1) RADIOLOGIE.

Le lavement baryté est normal. Le transit du grêle montre un aspect typique de « grêle fonctionnel » avec disparition du plissement jéjunale, dilatation

irrégulière des anses, floculation de la baryte qui est ensuite progressivement diluée. Le cœcum est atteint à la 6^e heure, et le rectum en 9 h. 30.

2) BIOLOGIE.

— **La sécrétion gastrique** pré et post histaminique est normale. Débits horaires d'HCl libre = 1 — 10,7 et 7,9 mEq. Volumes horaires = 223, 151 et 72 ml.

— Le tubage duodénal avant et après stimulation par pancréozymine et sécrétine donne des résultats de **sécrétion pancréatique dissociés** :

Activité tryptique normale (Maximum : 8,2U.).

— Sécrétion bicarbonatée abaissée : concentration maximum après Sécrétine = 24 mEq/l.

— Activité lipasique modérément abaissée : maximum après pancréozymine = 55U. à 2 échantillons.

Mais il ne s'agit que d'une insuffisance pancréatique externe modérée, ne pouvant expliquer une malabsorption majeure.

— **L'examen coprologique** (Docteur GOIFFON) montre des signes d'accélération du transit, et surtout des fibres musculaires mal digérées et la présence abondante de graisses neutres, d'acides gras et de savons.

— **Les dosages fécaux** (cf. tableau) montrent une **stéatorrhée** importante (moyenne des 3 jours : **18,3 g/24 h.**), des débits hydroélectrolytiques élevés.

Jour	Poids des selles g/24 h.	Graisses fécales g/24 h.	N ₂ O %	Cl	Na	K
				mEq/24 h.		
27 au 28-1-67	160	2,11	90,5	7,5	14	7
28 au 29-1-67	1000	40,5	86,7	13,2	117	50,4
29 au 30-1-67	1440	12,2	94,7	87,3	56,2	42,2

— **La malabsorption des graisses** est confirmée par l'épreuve à la trioléine marquée à l'I¹³¹ : rejet de 36,9 % dans les selles de 3 jours (N' < 5 %), élimination urinaire de 29,9 % (N' > 50 %, courbe plasmatique plate n'atteignant à aucun prélèvement 3 %. Les résultats sont identiques avec l'acide oléique marqué à l'I¹²⁵ : > 40 % dans les selles.

— **La malabsorption des sucres** est majeure :

— La flèche d'hyperglycémie après prise orale de 50 g de glucose est abaissée = 0,14 g [0,80 → 0,94] soit 17,5 % de la glycémie initiale. L'hyperglycémie par voie intraveineuse donne un coefficient d'assimilation glucidique normal : K = 1,3 %.

— La courbe d'hyperglycémie provoquée au lactose par voie orale est plate.

— **La malabsorption de la vitamine B₁₂** : le test de Schilling est pathologique = 1,5 % du Qi dans les urines.

— **Le test au Figlu** est également anormal = 200 γ/ml dans les urines de 6 à 9 heures après la prise orale de 15 g d'histidine (normal < 50 γ/ml).

— Une recherche d'anticorps antigrelle et antiestomac est négative (Docteur EYQUEM).

3) HISTOLOGIE.

La biopsie du grêle montre sur 6 prélèvements (1,90 m à 0,90 m des arcades dentaires) **une atrophie villositaire totale et diffuse**, sans la moindre ébauche de villosités sauf sur 2 prélèvements. Il existe de nombreuses exulcérations de surface. Le chorion est envahi par un infiltrat essentiellement lymphoplasmocytaire. Là où il persiste, le revêtement épithélial est anormal, fait de petites cellules cubiques, vacuolisées, infiltrées d'éléments inflammatoires. Les cryptes, très allongées, présentent de nombreuses mitoses (Docteur C. BOGNEL).

4) BACTERIOLOGIE.

La coproculture sur milieux S.S., Chapman et PCB ne montrent pas d'éléments anormaux.

Le 14 février 1967, un **régime sans gluten** est institué ; il sera toujours bien suivi. Les traitements adjuvants se réduiront à des injections de B₁₂ au début du traitement, et une cure martiale par voie orale en mars 1967. Il n'y aura **pas de vitaminothérapie D**.

V. — ÉVOLUTION SOUS TRAITEMENT

A) Les troubles digestifs (tableau I). Une amélioration se manifeste sur la diarrhée dès le 20^e jour = selles moins abondantes et moins liquides. L'appétit réapparaît et la prise de poids est rapide = 6 kg en un mois.

Tableau I
ÉVOLUTION SOUS RÉGIME SANS GLUTEN :
les signes généraux et digestifs.

	Janvier début février 1967	Régime sans gluten ↓ fin mars 1967	Fin avril- mai 1967	Juin 1967	Mars 1968
Diarrhée g/24 h.	++++ 1025 g.	+ 455 g.	0 —	0 200 g.	0 < 200 g.
Poids corporel kg	44	47 → 50	58	60	61
Albumine sérique g ‰	26,5				38
Globulines g ‰	23,5				28
Hb g ‰	8,5	10	11	14,75	14,50
Graisses fécales g/ 24 h. (moyenne)	18,3	9,1		1,52	2,9
Flèche d'HGP orale au glucose % glyc. initiale	17,5			31,8	46,8
N fécal g/24 h.				1,56	1,46

Tableau II
Evolution des signes biologiques phosphocalciques

Régime sans gluten					
	Janvier début février 1967	Mars 1967	Mai 1967	Sept. 1967	Mars 1968
Calcémie mg % ₀₀	61	73 80	88	97	100
Phosphatémie mg % ₀₀	37	40 48	36	32	31
Calciurie mg/24 h.	14 29	17 34,5	70	27 36	161
Phosphaturie mg/24 h.	115 189		1800 1900	891 972	930
Phosphatases alcalines U. Bodansky l	3U (N ^l ≤ 1,5U)	2,5U	2,2U	2,1U	1U
Hypercalciurie provoquée par perfusion 880 mgCa	11 %				15 % P sang = 31 → 47 mg à la 3 ^e heure

Dès le mois de mai, l'état général est excellent, la diarrhée a disparu. Le malade reprend normalement ses activités.

Les tests d'absorption (cf. le tableau I) se normalisent progressivement.

En mars 1968, la guérison se maintient. Tous les tests sont normaux, y compris une épreuve au D-xylose = 6,22 g/urines de 5 heures. Un transit baryté montre un grêle d'aspect pratiquement normal.

Deux contrôles histologiques montrent une amélioration progressive, mais comme à l'habitude, retardée par rapport aux autres signes :

— En juin 1967, sur 7 prélèvements de 1,70 m à 0,75 m, les villosités ne sont plus atrophiques mais elles restent à peine ébauchées, les anomalies du revêtement épithélial persistent. Les cryptes, bien qu'encore un peu allongées, montrent un index mitotique presque revenu à la normale.

— En mars 1968, sur 10 prélèvements de 1,45 m à 0,85 m, l'amélioration est très nette, avec régénération villositaire des prélèvements les plus distaux. Ailleurs l'atrophie persiste de même que la muqueuse reste inflammatoire (Docteur C. BOGNEL).

STÉ....S.-

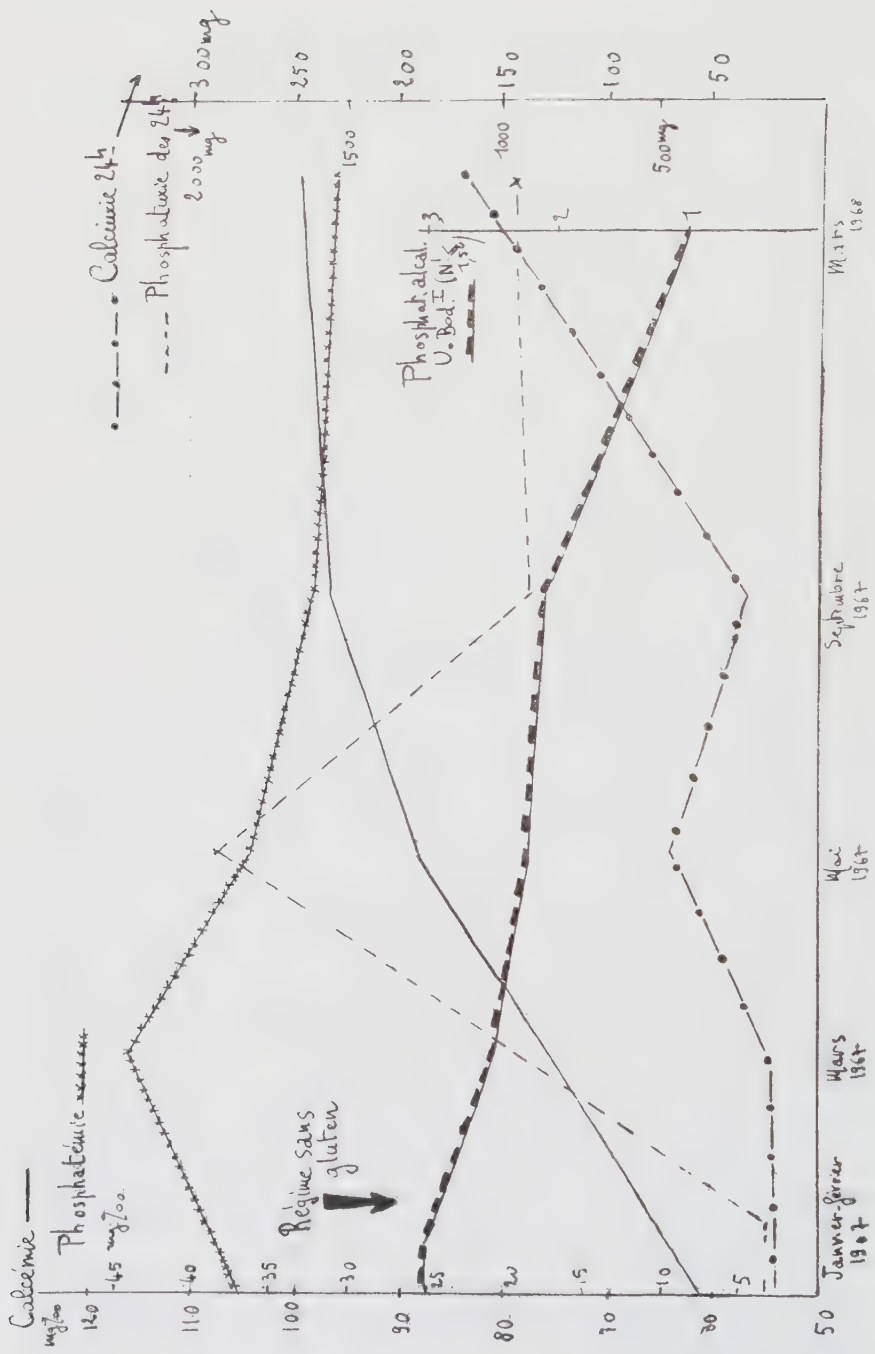


Figure - sans gluten, sans vitamine D - Evolution des signes biologiques phosphocalciques sous régime

B) LES TROUBLES OSSEUX (cf. tableau II et figure).

Les talalgies, qui avaient disparu dès la mise au repos lors de l'hospitalisation, ne réapparaissent pas à la reprise d'une activité normale.

Les signes biologiques se normalisent progressivement et lentement. La calciurie ne revient qu'en dernier lieu à la normale, en mars 1968.

Une nouvelle biopsie osseuse faite un an après la mise en régime sans gluten, montre « une très nette amélioration du processus ostéomalacique, marqué par une forte diminution de la surface ostéoïde :

Corticales d'épaisseur approximativement normale, travées spongieuses rares et fines de type ostéoporotique.

Peu de résorption de surface ou périostéocytaire.

Quelques zones d'apposition ostéoïde, la plupart avec fronts de calcification. Ostéoblastes souvent actifs.

Biopsie d'aspect à première vue normale, s'il n'existait pas quelques bordures ostéoïdes épaissies, une calcification de l'os incomplète en de nombreux points, de nombreux ostéocytes d'aspect nécrosé » (Docteur BORDIER).

En résumé, chez un homme de 54 ans, une ostéoporomalacie a conduit à explorer une diarrhée d'apparition récente, mais entraînant une malabsorption grave. La constatation d'une atrophie villositaire totale et diffuse associée aux autres aspects histologiques de la maladie cœliaque de l'adulte, a fait instituer un *régime sans gluten* qui, bien suivi, a *guéri totalement* les troubles digestifs et osseux, *sans vitaminothérapie D associée*.

Dans les deux dernières observations, les atteintes osseuses n'ont pas eu de traduction clinique. Ces cas concernent des formes « classiques » de maladie cœliaque de l'adulte, où une étude systématique a fait découvrir une ostéopathie sévère.

VII. — CAS N° VII

M. BEL... Gaston, né le 18-12-1926, cultivateur, vivant dans la Creuse, a été adressé dans le Service le 22 juillet 1966 par le Docteur ALBOT pour exploration d'une diarrhée avec anasarque et hypoprotidémie.

I. -- LES TROUBLES DIGESTIFS

Dans les antécédents personnels et familiaux, pas de troubles digestifs chroniques. Par ailleurs, le malade n'a auparavant jamais eu de dermatose de type eczémateux.

La diarrhée, apparue brutalement en décembre 1965 et durant trois semaines, s'accompagne déjà d'une hypoprotidémie majeure (30 g %₀).

En février 1966, se déclare une première poussée d'eczéma suintant des membres inférieurs.

En mars, apparaissent des œdèmes des membres inférieurs, qui se généralisent en un anasarque.

En juin, rechute de la diarrhée, qui conduit à l'hospitalisation à l'Hôtel-Dieu, dans le Service du Docteur ALBOT. Des accidents hémorragiques par hypoprothrombinémie (taux de prothrombine inférieur à 5 %) nécessitent à cette date des perfusions de P.P.S.B. et des transfusions sanguines. Pour exploration, le malade est alors transféré dans le Service.

A) EXPLORATION DES TROUBLES DIGESTIFS EN 1966 (2 hospitalisations en juillet et novembre).

1) LA DIARRHÉE est faite de 2 selles journalières, « liquides comme de l'eau », jaunes, fétides ; il n'y a pas de douleurs abdominales, mais une anorexie marquée et des vomissements. Le poids des selles est élevé : 510 g par jour, sur une moyenne de 10 jours.

2) L'EXAMEN CLINIQUE montre des œdèmes volumineux des membres inférieurs, remontant sur le tronc, et s'accompagnant d'une ascite abondante et d'un épanchement pleural bilatéral.

Le sujet est amaigri : après fonte des œdèmes (perfusions de sérum-albumine et régime désodé), il pèse 61 kg contre 81 kg avant la maladie, pour 1,78 m. L'examen abdominal, après disparition de l'ascite est normal.

Des adénopathies inguinales bilatérales sont notées, elles seront rapportées à l'eczéma surinfecté des membres inférieurs. Par ailleurs, l'examen est normal. L'eczéma a disparu à cette date. Il n'y a pas de signes de tétanie. Il n'y a pas de douleurs osseuses.

3) LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES NON SPECIFIQUES

L'hémogramme est normal, mais le malade a été transfusé lors des accidents hémorragiques.

Vitesse de sédimentation : 6 — 16^{mm} aux 2 premières heures.

Urée sanguine : 0,35 g %₀ — Urée urinaire : 11,25 g/24 h.

Glycémie : 1 g ‰

Ionogramme sanguin : hypokaliémie à 3,8 mEq ‰

Protides totaux considérablement abaissés avec hypoalbuminémie majeure :

36 g ‰, dont albumine	= 12,4 g ‰
globulines α_1	= 2,5 g ‰
α_2	= 2,3 g ‰
β	= 4,4 g ‰
γ	= 14,4 g ‰

Immunoélectrophorèse = diminution modérée des α_2 , Ig G ; diminution importante des Ig M ; par contre, Ig A normale.

Cholestérol total : 1 g ‰ ; rapport d'estérification = 0,55.

Elimination urinaire des 17 cétostéroïdes abaissée = 4,8 mg/24 h. ; mais 17—hydroxycorticostéroïdes normaux = 7,8 mg/24 h.

Les troubles phosphocalciques seront rapportés plus loin.

4) EXPLORATIONS DIGESTIVES

Il existe

- une stéatorrhée majeure = 19,5 g/24 h., sur une moyenne de 3 jours ; une créatorrhée = 3,15 g/24 h.,
- une malabsorption des sucres = courbe d'hyperglycémie provoquée par voie orale plate,
- une malabsorption de la vitamine B₁₂ = test de Schilling à 1 %.

Au tubage pancréatique, la sécrétion de lipase et de bicarbonates est abaissée, mais l'activité tryptique est normale.

Les radiographies digestives montrent seulement un aspect typique de « grêle fonctionnel » avec ralentissement du transit.

La biopsie du grêle (un prélèvement iléal, deux prélèvements jéjunaux, un prélèvement duodénal) montre une atrophie villositaire d'intensité maximum sur le jéjunum. En superficie où il n'existe plus aucune villosité, la muqueuse est à nu, sans revêtement épithélial.

A ce niveau, **l'atrophie est complète**, car à la disparition des villosités s'ajoute une importante atrophie glandulaire au niveau des cryptes. Les cryptes sont en effet morphologiquement normales, mais les glandes cryptiques sont très raréfiées et l'index mitotique est très diminué. Les cellules de Paneth sont très rares. L'infiltration inflammatoire du chorion, importante, est lymphoplas-mocytaire.

Sur l'iléon, l'atrophie a les mêmes caractéristiques mais de moindre intensité (Docteur C. BOGNEL).

Une étude histoenzymologique, faite sur les prélèvements jéjunaux, a montré une altération profonde des réactions histoenzymologiques (BOGNEL J.C et coll., 1967, cas n° 1).

Un diagnostic de maladie de Whipple, soulevé après la découverte de *Corynebacterium anaerobium* dans des pièces biopsiques d'adénopathies inguinales, est rejeté devant la négativité de la biopsie rectale, devant cette

atrophie villositaire complète (avec absence de substance P.A.S. positive) et devant l'échec d'un traitement d'épreuve par la Rovamycine.

Le diagnostic de maladie cœliaque de l'adulte est porté, et un régime sans gluten est institué en novembre 1966. Mais il est d'abord irrégulièrement suivi, et en mars 1967 l'état du malade nécessite une nouvelle hospitalisation.

B) EXPLORATIONS EN MARS 1967. Les éléments biologiques nouveaux méritent d'être rapportés car l'exploration phosphocalcique a été complétée à cette date.

1) **CLINIQUEMENT**, l'état du malade est inchangé. L'amaigrissement persiste (63 kg). La diarrhée est toujours importante = 810 g/j., sur une moyenne de 10 jours.

2) EXAMENS BIOLOGIQUES NON SPECIFIQUES

— Hémogramme :

— anémie à 2.550.000 G.R., macrocytaire (hématocrite = 35,5 % — Hémoglobine = 11 g %)

— 4.000 G. Bl. — P.N. = 43 %, éosinophiles 5 %, lymphocytes 39 %, monocytes 3 %.

— 140.000 plaquettes.

— La seule amélioration, et partielle, porte sur le chiffre des protides totaux = 61 g %₀ et l'albuminémie = 30,5 g %₀ — Lipides totaux = 3,20 g %₀.

— Des tests hépatiques, pour apprécier la guérison d'une hépatite post-transfusionnelle survenue en novembre 1966, sont normaux. En particulier la clearance de la BSP : P₁ = 13,8 %.

— Urée sanguine = 0,25 g %₀. Il n'y a pas d'albuminurie.

3) EXAMENS DIGESTIFS

— La courbe d'hyperglycémie provoquée au glucose par voie orale, toujours plate, est contrôlée par une épreuve intraveineuse, qui montre un coefficient d'assimilation glucidique normal (K = 1 %).

— Les dosages fécaux montrent surtout une stéatorrhée majeure :

Jour	Poids des selles g/24 h.	H ₂ O %	Cl	Na mEq/24 h.	K	Graisses g/24 h.
31-3 au 1-4	680	78,4	5,3	20	42,8	
1-4 au 2-4	1020					42,2
2 au 3-4	880	78	11,2	36	81,4	46,3
3 au 4-4	1340	89	25	86	78,5	34,01
Moyenne par jour	980					40,8

Le régime sans gluten sera bien suivi à partir de cette date.

II. -- LES TROUBLES PHOSPHOCALCIQUES. ÉTUDE OSSEUSE

Tout au long de l'évolution il existera des troubles biologiques phosphocalciques et une atteinte osseuse, sans traduction clinique.

A) CLINIQUE.

En effet il ne sera jamais noté de signes de tétanie, fait confirmé par un électromyogramme (Professeur SCHERRER, La Salpêtrière).

Il n'y a pas de douleurs osseuses, pas de troubles de la marche. A noter seulement des poly-arthralgies (poignets, épaules, chevilles) de décembre 1966 à mars 1967.

B) RADIOLOGIE.

Les radiographies du squelette montrent une déminéralisation diffuse modérée, sans stries de Looser-Milkman.

C) BIOLOGIE ET HISTOLOGIE.

Les désordres biologiques phosphocalciques sont considérables, mais l'interprétation en est peut-être plus délicate du fait d'une atteinte rénale certaine. Une clearance de la créatinine, certes faite tardivement, en août 1967, est abaissée = 44 ml/min. L'étude histologique nécropsique a prouvé cette atteinte rénale : « lésions de sclérose essentiellement interstitielle, glomérulaires et artérielles ». Cependant la calciurie relativement conservée n'en a que plus de valeur, les atteintes glomérulaires entraînant habituellement une hypocalciurie.

En 1966 (juillet et novembre), alors que le malade n'a pas reçu de vitamine D depuis le début de la maladie,

- Calcémie : 57, 77, 81, 85 mg %₀ ; ces chiffres variables ne correspondent pas à des modifications de l'albuminémie, qui reste au-dessous de 21 g %₀. Ainsi à la calcémie à 85 mg %₀, correspond une hypoalbuminémie à 20,5 g %₀
- Phosphatémie = 24,28 mg %₀
- Calciurie peu ou pas abaissée : 45, 84, 123 mg/24 h.
- Phosphaturie : 1.500 — 2.500 mg/24 h.
- Phosphatases alcalines normales : 3U. Bod.

Par ailleurs, hypomagnésémie = 14 mg %₀ dans le sérum.

Deux épreuves d'hypercalciurie provoquée après injection de 178 mg Ca montrent une élimination de 19 % et 48 %, donc peu ou pas de rétention.

Ainsi, au syndrome biologique d'ostéomalacie compliqué d'hyperparathyroïdisme secondaire, s'associe un syndrome ostéoporotique.

La biopsie osseuse le confirme : « les corticales sont spongiosées par une résorption excessive. Le volume d'os spongieux apparaît également réduit. La résorption est très importante, avec des aspects typiques de résorption périostocytaire associés à des images de déposition périostocytaire. La construction ostéoïde est également très marquée, mais il n'y a pas de déposition minérale.

La moëlle présente une fibrose modérée.

En conclusion, ostéomalacie particulièrement typique quant à l'activité de surface et à l'apposition ostéoïde, sans minéralisation associée. Volume osseux réduit (Docteur BORDIER). A l'**ostéomalacie** s'associe donc une ostéoporose.

En mars 1967, (le malade n'a pas reçu de vitamine D), les troubles biologiques persistent inchangés (cf. tableau). Il faut noter que la calcémie reste à 74 mg %₀₀ alors que l'albuminémie est remontée à 30,5 mg %₀₀. Un test d'absorption de la vitamine D. — H3 est pratiqué = l'absorption est diminuée à 22 % (normal > 52 %), chiffre concordant avec la courbe de radioactivité plasmatique, qui est abaissée. Rappelons que la stéatorrhée est, à cette date, considérable = 40,8 g/24 h.

III. — ÉVOLUTION

A) DES TROUBLES DIGESTIFS.

Ce cas correspond aux formes de maladie cœliaque de l'adulte résistantes au régime sans gluten et aux autres thérapeutiques.

Ainsi, ce régime, d'abord institué de façon isolée, puis associé aux corticoïdes, n'entraîne pas d'amélioration franche. L'évolution de la maladie se poursuit par poussées ; la reprise des troubles digestifs est précédée, à chaque exacerbation de la diarrhée, de l'apparition d'une éruption prédominant aux membres inférieurs, et qui est reconnue comme **un eczéma constitutionnel**.

En quelques mois, les troubles cliniques et biologiques s'aggravent encore, plusieurs biopsies du grêle retrouvent la même intensité aux lésions ; malgré la réanimation, le malade meurt le 6 octobre 1967. L'examen histologique nécropsique ne retrouve sur le grêle aucun processus tumoral, mais seulement cette atrophie villositaire à maximum jéjunal. Il existe des lésions de sclérose au niveau des principaux organes, surtout myocardique et surrénaliens, et une stéatose hépatique intense.

B) DES TROUBLES PHOSPHOCALCIQUES.

	SANG				URINES	
	Ca mg % ₀₀	P mg % ₀₀	Mg mg % ₀₀	Phosph. alc. U. Bod.	Ca mg/ 24 h.	P mg/ 24 h.
Juillet- Nov. 1966	57,77, 81,85	24,28	14	4	45 84 123	1500 2500
Mars 1967	74	16	16		175	
Août 1967	61 64	20		4,5	123 77,5	1350
Septembre 1967	70	24,5 25	11 (1)	5	70 132	700

(1) Il n'y a pas eu de traitement magnésien.

Comme le montre ce tableau, aucune amélioration n'est notée à partir de mars 1967, après l'application stricte d'un traitement, et malgré la vitaminothérapie D associée :

- 12.000 U.I./jour, par voie orale, de mars à août 1967
- puis 600.000 U.I. en injections intramusculaires tous les 15 jours : 3 injections d'août à septembre.

Le seul effet de cette vitaminothérapie est une élévation transitoire de la phosphatémie, lors du traitement par voie orale : 16 à 27 mg %₀₀, prouvant une sensibilité correcte à cette vitamine.

En résumé, chez un homme de 40 ans, maladie coéliqua associée à un eczéma constitutionnel entraînant rapidement un syndrome majeur de malabsorption. Atrophie villositaire complète et diffuse. Des troubles osseux de type ostéoporomalacique cliniquement latents, ont été mis en évidence par une recherche systématique. Maladie coéliqua résistante au régime sans gluten et aux corticoïdes, et où les troubles phosphocalciques ont évolué parallèlement aux autres conséquences de la malabsorption.

VIII. — CAS N° VIII

Mme LED... Simone, née le 7-10-1913, employée de banque, est adressée par le Service du Docteur MORIN (Hôpital Foch, Suresnes), le 20 décembre 1966 pour exploration d'une diarrhée chronique grave.

I. -- DANS LES ANTÉCÉDENTS PERSONNELS,

On note seulement une péritonite appendiculaire en 1926, et en 1956 une tuberculose ganglionnaire sous-angulomaxillaire ayant guéri simplement par une intervention chirurgicale et l'association Isoniazide-Streptomycine. Par ailleurs, pas de troubles digestifs chroniques dans l'enfance ou à l'âge adulte.

L'enquête familiale est négative.

II. -- HISTOIRE DES TROUBLES DIGESTIFS

La diarrhée est apparue brutalement en septembre 1965, faite de cinq à six selles par jour, jaunes, très liquides. Elle persistera jusqu'à l'hospitalisation dans le Service.

Elle entraîne rapidement un amaigrissement dépassant 10 kg et une asthénie marquée. A partir de mai 1966, elle s'accompagne d'anorexie, de vomissements alimentaires, et de douleurs abdominales calmées par la défécation.

En juin 1966, l'altération de l'état général (poids = 42 kg) entraîne une mise en arrêt de travail. La malade est hospitalisée à Foch (Suresnes) dans le Service du Docteur MORIN, en juin ; il existe une hypoprotidémie à 58 g %. L'enquête étiologique est négative, en particulier les radiographies gastroduodénales et le lavement baryté sont normaux. Un traitement par l'Auréomycine n'a pas d'effet durable.

Une deuxième hospitalisation en septembre fait entreprendre, en raison des antécédents, un traitement anti-tuberculeux qui se révélera également inefficace. Le poids est alors de 39 kg. Lors de cette hospitalisation surviennent deux phlébites des membres inférieurs, droit puis gauche ; le traitement anticoagulant se complique d'un hématome d'un grand droit nécessitant l'évacuation chirurgicale.

Le lait qui paraît favoriser la diarrhée, est supprimé du régime, mais la diarrhée persiste. L'hypoprotidémie avec hypoalbuminémie majeure conduit au transfert dans le Service pour exploration de cette malabsorption grave.

III. -- EXPLORATION DES TROUBLES

A) LES TROUBLES DIGESTIFS

1) LA DIARRHÉE est faite de 2 à 5 selles par jour, régulièrement réparties dans la journée, liquides, jaunes, d'aspect gras, ne renfermant pas de sang. Elles s'accompagnent de douleurs abdominales. Le poids des selles est élevé : 400 g/jour, sur une moyenne de 10 jours.

L'intensité de la diarrhée augmentera de façon dramatique dans les premières semaines du séjour dans le Service ; les selles ne pourront plus être recueillies en raison de l'incontinence sphinctérienne.

2) L'EXAMEN CLINIQUE montre une malade en mauvais état général. Malgré les œdèmes des membres inférieurs, volumineux, plus marqués à gauche (phlébite récente) le poids n'est que de 41,5 kg pour 1,63 m.

La température est normale. Il n'y a pas de lésions linguales, pas d'hippocratisme digital. Le cœur est normal à l'auscultation, la tension artérielle abaissée à 95-60 mms Hg.

L'examen pleuropulmonaire et abdominal est normal.

Il n'y a pas d'adénopathies périphériques.

Les signes de Trousseau et de Chvostek sont positifs.

3) LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES GENERAUX

Hémogramme : 4.330.000 G.R. — 9.200 G.BI., dont 76 % P.N., 20 % Lymphocytes, 4 % monocytes. Le myélogramme est normal. Ultérieurement une anémie à 2.520.000 apparaîtra, avec 4.600 G.BI.

Vitesse de sédimentation = 5 — 11^{mm}s, aux 2 premières heures.

Protides totaux = 55 g %₀₀, dont :

— albumine = 13,2 g %₀₀

— globulines α_1 = 4,1 g %₀₀

α_2 = 6,3 g %₀₀

β = 5 g %₀₀

γ = 26,4 g %₀₀

L'immunoélectrophorèse (Docteur ROUSSELET) montre une augmentation importante des IgG, plus discrète des IgA, une diminution considérable de l'albumine, de certaines α_2 globulines et de la sidérophiline. Fer sérique = 75 γ % — Cholestérol total : 0,90 g %₀₀ — Cholestérol estérifié : 0,45 g %₀₀ — Lipides totaux : 3,40 g %₀₀. Ionogramme sanguin : Cl = 97, Na = 130, K = 3,7 mEq %₀₀ (ultérieurement hypokaliémie à 2 mEq %₀₀). Urée sanguine : 0,20 g %₀₀ — glycémie 0,80 g %₀₀ — Taux de prothrombine = 50 %.

4) EXPLORATIONS DIGESTIVES

a) Radiologie.

Les radiographies gastroduodénales faites antérieurement étaient normales. Un nouveau lavement baryté est également normal.

Le transit du grêle montre la disparition complète du plissement duodénal et jéjunal. L'iléon n'est pas interprétable en raison de la dilution de la baryte.

b) Biologie.

— Le tubage pancréatique après stimulation par Pancréozyimine — Secrétine (fait en mars 1967) montre une sécrétion enzymatique normale, et une sécrétion bicarbonatée de concentration modérément abaissée.

— L'examen coprologique montre des fonctions gastriques normales, des fibres musculaires bien attaquées, un léger excès de graisses neutres, et la présence en abondance d'acides gras et de savons.

Tableau I. — Dosages fécaux pratiqués de 1966 à 1968

Jour	Poids des selles g/24 h.	Graisses g/24 h.	Azote g/24 h.	H ₂ O%	Cl	Na	K
					mEq/24 h.		
23-24/12/66	350	19,25	4,17	88,2	0,6	6,9	23,4
24-25/12/66	440		7,70				
31-3 au 1-4/67	260	9,62		71,7	1,2	3,5	11,8
1-2/4/67	380	2,32		70	1,5	5,5	57,5
2-3/4/67	300	6,84		72,4	3,9	2,3	20,8
18-19/9/67	140	2,74		64	0	1	19,2
20-21/9/67	150	2,79	2	59	0	1	17
21-22/9/67	110	2,17	1,7	73,5	1,5	4	12,5
18-19/12/67	60	7,01					
19-20/12/67	100	7,60					
21-22/12/67	170	11,83					
5-6/1/68	210	19,23					
6-7/1/68	180	13,66					

- Les dosages fécaux montrent une créatorrhée et une stéatorrhée majeures. Cette stéatorrhée est confirmée par l'épreuve à la tridéine marquée à l'I¹³¹ : la courbe plasmatique est plate : $\leq 1,8\%$ Qi (maximum normal = 10 à 16,5 %) ; dans les selles de 3 heures, 22,5 % Qi (Nⁱ < 5 %) ; dans les urines, 24,4 % (Nⁱ > 50 %).
- La malabsorption des sucres sera affirmée ultérieurement par une courbe d'hyperglycémie per os au glucose (50 g) aplatie = 0,80 $\rightarrow$ 0,90 ‰, soit une flèche de 12,5 %. Le coefficient d'assimilation glucidique, apprécié par l'hyperglycémie par voie intraveineuse, est normal = 1 %.
- La malabsorption de la vitamine B₁₂ est affirmée par le test de Schilling = 1,4 % Qi dans les urines.

c) Histologie.

La biopsie du grêle comporte neuf prélèvements de 1,90 m à 0,80 m des arcades dentaires = 3 iléaux (1,90 à 1,70 m), 4 jéjunaux (1,50 à 0,95 m) et 2 au niveau de l'angle duodéno jéjunal.

A la loupe binoculaire, muqueuse **plate** sans relief, pour l'angle duodéno jéjunal ; pour les autres prélèvements, aspect en pavés, sauf 2 prélèvements jéjunaux et 2 iléaux qui sont également plats.

L'examen histologique montre en majorité une **atrophie villositaire totale**. L'épithélium de revêtement, très altéré, a souvent disparu. Les cryptes sont

très allongées, avec un index mitotique augmenté. Le chorion est très cellulaire, d'aspect polymorphe, fait de lymphocytes, plasmocytes et polynucléaires, ainsi que d'assez nombreux mastocytes. L'infiltrat se prolonge parfois dans la sous-muqueuse.

Sur quatre des neuf prélèvements (2 jéjunaux et 2 iléaux) l'atrophie villositaire est subtotale = ébauche de grosses villosités, revêtues d'un épithélium très altéré avec une hyperplasie caliciforme ; le chorion y est un peu moins cellulaire (Docteur C. BOGNEL).

Devant cette atrophie villositaire totale ou subtotale et les signes histologiques associés, le **diagnostic de maladie cœliaque** est posé.

B) LES TROUBLES PHOSPHOCALCIQUES

1) CLINIQUEMENT.

Il n'y a pas de douleurs osseuses spontanées ou provoquées.

Les signes de Trousseau et de Chvostock sont positifs ; ultérieurement les signes de tétanie s'accroîtront.

2) RADIOLOGIE (rachis, bassin, fémurs) :

Déminéralisation osseuse (surtout nette sur le cliché du bassin) ; sur le rachis, le contour des vertèbres n'est pas modifié. Il n'y a pas de stries de Looser-Milkman.

3) BIOLOGIE :

Il existe une hypocalcémie majeure : 60, 60, 65 mg ‰, une hypophosphatémie à 27 mg ‰, une hypocalciurie : 20,5 — 7 — 46,5 mg/24 h., une phosphaturie à 900 mg/24 h., une hypomagnésémie sérique : 13,5 mg ‰. Les phosphatases alcalines sont à 5^U. Bod. A l'épreuve d'hypercalciurie provoquée, rejet de 14,3 % seulement des 600 mg Ca perfusés. L'épreuve à la vitamine D tritiée, faite en avril 1967, montre une malabsorption : absorption de 40 % seulement (N° > 52 %). A ce moment la stéatorrhée a considérablement diminué (cf tableau I) : moyenne de 6,16 g/24 heures, chiffre à la limite de la normale.

4) HISTOLOGIE.

La biopsie osseuse (Docteur BORDIER) montre des lésions d'ostéoporose :
• Le volume osseux cortical et spongieux est diminué. Il existe une résorption excessive. Pas de construction exagérée.

Il n'y a pas de bordures ostéoïdes larges. La moëlle est adipeuse.

En conclusion : **ostéoporose pure, sans ostéomalacie** (Docteur BORDIER).

IV. — ÉVOLUTION IMMÉDIATE

Dans les premières semaines de l'hospitalisation, la diarrhée s'accroît, entraînant une aggravation considérable de l'état de la malade : déshydratation, troubles de la conscience (sans doute en rapport avec les perturbations électrolytiques), crises de tétanie subintrantes. La kaliémie est à 2 mEq ‰. Une

réanimation d'urgence associant corticoïdes et antibiotiques par voie parentérale permet de passer ce cap critique. Les **corticoïdes** sont associés jusqu'à la fin mars au **régime sans gluten** qui a été institué le 20 janvier.

Une amélioration progressive apparaît (cf. tableau II).

Tableau II. — **EVOLUTION SOUS TRAITEMENT JUSQU'A LA RECHUTE**

	Déc. 66 Janv. 67	Fé- vrier	Mars	Avril	Mai	Juin	Août	Sept.	Oct. Nov.	Déc. Janv.
Poids Kg	41,5 (cédèmes)		36 39	42	48	50	55		51	47 46
Protides totaux g ‰	55				74		75			77
Albumine sérique g ‰	13,2				35	36,4				31
Cholestérol total g ‰	0,90					2,60				1,70
Lipides totaux g ‰	3,40									8,80
Taux prothromb. %	50 %									85 %
Calcémie mg ‰	60 60 65	61-68	68 75 80 88	88			90		90	102 91 86
Phosphatémie mg ‰	27	33	48	54		46	44			41
Magnésémie mg ‰	13,5	10	12 14 14,5							15
Calciurie mg/24 h.	20,5-7 46,5	34,5	67	31	40	40	21		50	34-40

Traitements = Régime

écarts de régime

sans gluten

corticoïdes -----

24.000^U per os, par jour

1.200.000 U/sem I. M.

Vitamine D -----

La diarrhée s'atténue considérablement dès les premières semaines, ainsi que la stéatorrhée (cf. tableau I) : la moyenne de 3 jours, sur le dosage du début avril, donne un chiffre pratiquement normal : 6,16 g/24 h. (poids de selles encore élevé : 313 g/24 h.).

En juin, le chiffre a baissé à une valeur normale : 4,42 g/24 h., sur un dosage unique. En septembre, la moyenne journalière, sur un recueil de 3 jours, est de

2,56 g/24 h., pour un poids de selles moyen également tout à fait normal : 133 g/24 h.

Une biopsie du grêle en septembre 1967 (2 prélèvements à 1,40 m et 1,10 m des arcades dentaires) montre « une amélioration des lésions histologiques avec réapparition d'ébauche de villosités, avec diminution nette de l'infiltrat inflammatoire du chorion, bien que la muqueuse reste subatrophique avec un rapport villosités sur cryptes très diminué » (Docteur BOGNEL).

Les troubles biologiques phosphocalciques se normalisent de façon parallèle (cf. tableau II). Sous vitaminothérapie D, comportant 24.000 U./jour per os, la phosphatémie s'élève à 48 puis 54 mg $\%$, pour se stabiliser autour de 45 mg $\%$. La calcémie est quasinnormale à 90 mg $\%$. Comme dans les autres cas, la calciurie reste basse.

V. — RECHUTE

Des écarts de régime, à partir de septembre 1967, sont à l'origine d'une rechute dont les premières manifestations sont une asthénie, une anorexie, des nausées ; puis les selles reprennent un aspect stéatorrhéique, des vomissements surviennent, l'amaigrissement est bientôt de 9 kg (cf. tableau II).

La malade est réhospitalisée dans le Service en décembre 1967 pour de nouvelles explorations.

— **A l'examen clinique**, T.A. = 80-50 mms Hg. On découvre une hépatomégalie modérée, régulière, isolée.

— **Les examens complémentaires** généraux ne montrent pas d'anémie. Par rapport aux résultats antérieurs, chute modérée de l'albuminémie et de la cholestérolémie (cf. tableau II). L'excrétion urinaire des 17 — céstostéroïdes est abaissée : 3 mg/24 h. ; 17—OH corticostéroïdes normaux : 4,9 mg/24 h.

— Les explorations digestives

Au dosage pondéral, il n'y a pas véritablement de diarrhée : 210 g/j sur 8 jours.

Le transit baryté du grêle retrouve le même aspect de « grêle fonctionnel » avec disparition du plissement jéjunal. Examens biologiques :

— L'épreuve à la B.S.P. est normale.

— Un nouveau tubage pancréatique donne des résultats normaux pour les sécrétions enzymatiques et bicarbonatée.

— La malabsorption des sucres est attestée par le test au D — xylose = 2,60 g (urines de 5 heures).

— La malabsorption des graisses (cf. tableau I) est certaine : 11,9 g/j sur une moyenne de 5 jours.

— Par contre la vitamine B₁₂ est bien absorbée : 13,8 % Qi dans les urines, au test de Schilling. Le test au FIGLU est normal.

A l'histologie du foie (ponction biopsie), petits foyers de cholangiolite au niveau d'un parenchyme remanié aussi par des lésions de stéatose. Bien qu'il n'existe pas de véritable fibrose, la trame collagène est nettement augmentée par zones.

La biopsie du grêle (10 prélèvements) montre, selon les fragments, une ébauche de villosités ou une atrophie totale. Le revêtement épithélial est

toujours très altéré, avec de larges exulcérations de surface. L'infiltrat lymphoplasmocytaire du chorion persiste (Docteur C. BOGNEL). Sur la biopsie de mai 1968, les lésions seront encore plus accentuées.

— LES EXPLORATIONS PHOSPHOCALCIQUES

Cliniquement, pas de tétanie, pas de douleurs osseuses.

Les radiographies osseuses ne montrent toujours qu'une déminéralisation diffuse.

Les constantes biologiques de décembre 1967 sont normales (hormis l'hypocalciurie persistante) (cf. tableau II). Mais ces chiffres sont sans valeur en raison d'une vitaminothérapie D à fortes doses (1.200.000U./semaine), parentérale, appliquée en octobre-novembre. Ce traitement est arrêté en fin novembre. Dès janvier 1967, on note une calcémie à 86 mg %₀. La phosphaturie est à 792 mg/24 h.

Un nouveau test à la vitamine D₃ — H³ montre encore une malabsorption : 27 %. Au moment de cette épreuve, il existe une stéatorrhée plus élevée que lors du premier test : 10,7 g/24 h., moyenne de 3 jours.

La biopsie osseuse ne retrouve toujours qu'une ostéoporose : « Corticale fine, spongiosée, réticulum spongieux disjoint. Résorption de surface normale ou légèrement supérieure à la normale.

Tissu ostéoïde de distribution normale.

En conclusion, pas plus que sur la biopsie précédente, on ne peut conclure à l'existence d'une ostéomalacie, la quantité de tissu ostéoïde étant ici normale ou même faible. Par contre **l'atrophie osseuse de type ostéoporotique** est confirmée » (Docteur BORDIER).

L'évolution ultérieure est rapidement résumée, car elle n'apporte pas d'éléments nouveaux pour la compréhension des troubles osseux associés.

Cette rechute entraîne bientôt une diarrhée sévère ; à la stéatorrhée (26,4 g/24 h.) s'ajoutent des déperditions hydroélectrolytiques considérables, qui n'existaient pas lors de la première poussée. Le régime sans gluten seul se montre inefficace. Une hypocalcémie à 81 mg %₀ s'accompagne de signes de tétanie (la vitaminothérapie D est arrêtée depuis décembre 1967). De nouveaux examens radiologiques du grêle ne montrent pas de signes évocateurs d'un lymphome venant compliquer cette sprue.

Au régime sans gluten sont associés, en avril 1968

- une corticothérapie par voie orale (Béthésol 6 c/j, à doses rapidement dégressives ; traitement d'entretien : 1 c/j),
- une antibiothérapie, car le tubage bactériologique du grêle (technique du tubage jéjunal protégé) montre une pullulation microbienne et mycosique faite de Colibacilles, de pyocyamiques, de proteus, et de Candida albicans. Ce traitement peroral guidé par l'antibiogramme comporte de la colimycine puis de la streptomycine associées à la mycostatine, puis une désensibilisation à la candidine,
- une vitaminothérapie D = 20.000U./j. per os.

Sous l'influence de ces traitements, la diarrhée et la stéatorrhée disparaissent progressivement, et l'état général s'améliore.

A partir de juillet 1968, toutes les calcémies sont supérieures à 90 mg %.

Mme L..., revue en janvier 1969, est en bon état général : son poids est de 57 kg. Ses troubles digestifs ont disparu. La calcémie est normale.

En résumé, chez une femme de 53 ans, l'exploration d'une forme avérée de maladie cœliaque de l'adulte évoluant depuis plus d'un an, fait découvrir un syndrome biologique d'ostéomalacie, associé à une malabsorption de la vitamine D, alors que l'examen histologique osseux ne montre qu'une ostéoporose. Les constatations sont identiques lors d'une rechute secondaire à des écarts de régime.

TABLEAUX RÉCAPITULATIFS

Cas	Age ans	Sexe	Signes fonctionnels osseux		Radiographies du squelette			Biopsies osseuses			Signes de tétanie		
			Douleurs	Date d'apparition des douleurs	Stries	Fractures	Diminution de la densité osseuse	Ostéo-maladie	Ostéo-poromaladie	Ostéoporose	Crises de tétanie	Signes de Trouseau et de Chvostek	Electro-myogramme
1 DEB	42	M	+	4 mois	0	0	+	—	+	—	0	0	+
2 POU	66	F	++	3 ans	+	0	0	—	+	—	0	0	—
3 BOI	37	F	++	4 ans	+	0	+	+	—	—	0	0	—
4 DEM	45	F	+++	7 ans	++	0	+	+	—	—	+	+	—
5 LOU	71	F	+++	2 ans	+	0	+	+	—	—	0	—	—
6 STE	54	M	+	8 mois	0	0	+	—	+	—	0	+	—
7 BEL	40	M	0	—	0	0	+	—	+	—	0	0	0
8 LED	53	F	0	—	0	0	+	—	—	+	++	+	—

Exploration du métabolisme phosphocalcique et magnésien

	Calcémie mg/100 (1)	Phosphatémie mg % (1)	Calciurie mg/24 h. (1)	Phosphaturie mg/24 h.	Phosphatases alcalines (2)	Hydroxyprolurie mg/24 h.	Magnésémie mg % (4)	Hypercalciurie provoquée % d'élimination	Etude au Ca45 et/ou Ca47		Sensibilité à la vitamine D (3)	Absorption de la vitamine D ₃ - H ³ %
									Bilan calcaïque mg/jour	Absorption vitale %		
Valeurs normales	90 à 105	30 à 45	80 à 250	500 à 800	(2)	15 à 35	18 à 24	20 à 30	— 50 à + 50	50 ± 10	✓ franche du P sang	52 à 96
1 DEB	59	36	10	400	5,2U PNP		20,2	0	— 669	0	+	35
2 POU	93,5	20	0	305	6,9U PNP			0	+ 440	50	+	
3 BOI	88	20	20	320	4U BI			≠ 0			+	
4 DEM	72	21	22	351	23,5U - BI	150	15	5	— 151 et — 232	24	+	0
5 LOU	85	17	48	580	4,5U - BI			13	— 35	36	+	29
6 STE	62	37	14	115	3U BI	60	15	11			+	
7 BEL	57	24	40	1300	4,5U B		14	19 et 48			+	22
8 LED	60	27	7	900	5U B	14	13,5	14,3			+	40 27

(1) Valeur la plus faible de la calcémie et de la calciurie, la phosphatémie ayant été dosée simultanément.

(2) Valeur la plus élevée. Les unités = — Bodansky (B) = N' < 4U

— Bessy Lowry (PNP) N' < 2,7U

— Bodansky (BI) = N' < 1,5U

(3) Appréciee sur l'élévation franche de la phosphatémie.

(4) Valeur la plus faible.

Cas	Troubles digestifs			Syndrome carentiel			
	Diarrhée et poids des sel- les (1) g/24 h.	Date d'ap- parition (années)	Dénutri- tion	Albumine sérique g/l	Lipides totaux g/l	Choles- téról total g/l	Numération globules rouge
Valeurs normales	< 300 g			40 à 45	5 à 7	1,5 à 2,5	
1 DEB	+ 370	↗ 38 ans depuis 9 ans	↘ ++ 15 kg	39,4	4,2	2	2.850 000
2 POU	+ 195	5 ans par épisodes	↘ + 10 kg	40			$4,4 \times 10^6$
3 BOI	0 150		↘ + 10 kg	33		1,9	$4,4 \times 10^6$
4 DEM....	++ depuis 1 an 740	10 ans par périodes	↘ + 4 kg	35,2	3,6	1,3	3×10^6
5 LOU	+ — 245	5 ans par épisodes	↘ ++ 14 kg	35,4		1,4	$3,2 \times 10^6$
6 STE	+++ 1025	1 an	↘ +++ 20 kg	26,5	4,4	1,25	$3,4 \times 10^6$
7 BEL	+++ 510 810	8 mois	↘ +++ 20 kg	12,4	3,2	1	$2,5 \times 10^6$
8 LED	+++ 400	15 mois	↘ +++ 20 kg	13,2	3,4	0,9	$2,5 \times 10^6$

(1) Moyenne sur 7 à 10 jours.

(2) Moyenne sur 3 jours au moins, sauf pour le cas n° 5 et le premier chiffre du cas n°

(3) Mesure de la flèche d'hyperglycémie appréciée sur le taux d'élévation par rapport à

(4) Lors du test à la vitamine D₃ — H³.

				Etude de l'absorption digestive					
lobulaire	Hémo- globine g %	Taux de pro- throm- bine %	Fer sérique % s	Stéatorrhée		Hyperglycémie par voie orale		B 12 Test de Schilling % Qi dans urines	FIGLU mg/ 12 h.
				Graisses fécales g/24 h. (2)	Isotop. % Qi dans les selles	au glu- cose % Gi (3)	au lac- tose % Gi (3)		
	13 à 15	>60%	100 à 140	< 6	< 5 %	> 37,5	> 30	> 7 %	< 25
2.800	12,5	60	115	6,6	7,7	31	0	16,7	243
9.200	V. Gl = 0,93	75		5,38	24,9	0		3 (sous réserve)	
7.600	10,5		14	3,7	8,8	5	intolé- rance au lait	9,2	
3.400	9,5	<10	20	8,8		6,7		4,7	
3.700	V. Gl = 1	81		8,4 12 (4)	39,7	30			
4.000	8,5	50	20	18,3	40	17,5	0	1,5	patho- logique
4.000	11	< 5	65	19,5 40,8 (4)		0		1	
4.600		50	75	19,25 6,16 (4) 10,7 (4)	22,5	12,5		1,4	

glycémie initiale.

Cas	Biopsie du grêle = intensité de l'atrophie villositaire		Radiographies			Tubages		Exploration fonctionnelle hépatique	Epreuves fonctionnelles rénales	
	Grêle proximal (< 1,50 m des dentaires)	Grêle distal (> 1,50 m)	Gastro-duodénales (1)	« grêle fonctionnel »	lavage baryté	gastrique	pancréatique		clearance de l'urée	clearance de la créatinine endogène ml/min
Valeurs normales									> 50 ml/min	> 100 ml/min
1 DEB	Atrophie totale ou subtotale	Atrophie subtotale ou partielle	Nles	+	NL	NL	NL	Normale BSP P ₁ = 21 %	Van Slyke 104 %	98
2 POU	Atrophie totale sur un prélèvement. Villosités « normales » sur l'autre	—	Nles	+		—	—	74,5		156
3 BOI	Atrophie villositaire partielle	—	Plisst. duodénal anormal	+		NL	—		Van Slyke 100 %	128
4 DEM	Atrophie totale	Atrophie subtotale	Nles	+	NL	NL	NL	Perturbées seulement lors d'une hépatite virale	85	114
5 LOU	Atrophie totale	—	Nles	+	NL	—	NL	+++ nle p.B. Stéatofibrose	68	
6 STE	Atrophie totale sur 3 prélèvements, subtotale sur le 4 ^e	Atrophie totale sur l'un, subtotale sur l'autre prélèvement		+	NL	NL	+++ NL	Normale BSP P ₁ = 10,6 %		120
7 BEL	Atrophie complète ou totale	Atrophie totale	Nles	+	NL		+++ NL	Normale BSP P ₁ = 13,8 %		44
8 LED	Atrophie villositaire totale ou subtotale	Atrophie totale ou subtotale	Nles	+	NL		NL	Normale		

(1) Les radiographies gastroduodénales considérées comme « normales », comportent en fait souvent des anomalies du plissement duodénal.

CHAPITRE IV

DISCUSSION ANATOMOCLINIQUE ET ÉTIOLOGIQUE

L'étude des ostéopathies de la maladie cœliaque de l'adulte insistera d'abord sur leur fréquence globale au cours de la maladie, et sur le nombre élevé des ostéopathies révélatrices. L'importance de la maladie cœliaque de l'adulte dans l'étiologie des ostéomalacies d'apport sera alors envisagée, puis les moyens de reconnaître la maladie intestinale devant une ostéomalacie d'apport seront développés. Enfin les ostéopathies seront étudiées selon le type de l'atteinte osseuse.

Fréquence globale des atteintes osseuses au cours de la maladie cœliaque de l'adulte

Au cours de la maladie cœliaque de l'adulte, des atteintes osseuses sont très fréquentes. Elles constituent avec les anémies de causes diverses, les hémorragies par hypoprothrombinémie, les crises de tétanie par hypocalcémie et /ou hypomagnésémie, un des syndromes déficitaires nutritionnels les plus fréquents. Elles peuvent d'ailleurs s'associer à un ou plusieurs de ces autres troubles.

I -- ATTEINTES OSSEUSES CLINIQUEMENT PATENTES

Trois séries récentes (BENSON, COOKE 1963 et ROSS 1966 B) doivent être prises comme référence car le diagnostic de tous leurs cas a été confirmé par la biopsie du grêle. Il apparaît (tableau I) que des douleurs osseuses importantes surviennent dans 16 à 19 % des cas. Elles témoignent d'une ostéopathie sévère qui est en règle une OSTEOMALACIE.

Tableau I — FREQUENCE DES TROUBLES PHOSPHOCALCIQUES

Auteurs		Nbre de Cas	Sexe		Douleurs osseuses importantes	Tétanie	Hypo- cal- cémie < 90 mg %	Hypo- phos- phatémie < 25 mg %	Hyper- phos- phatémie alcaline	Déménér- alisation sévère sur les radio- graphies du squelette	Ostéo- malacie histo- logique
			M	F							
Cas avec biop- sies du grêle	BENSON 1964	32	4	28	16 %	22 %	66 %			16 % (« Ostéo- poroma- lacies »)	
	COOKE 1963	50	23	27	18 %		64 %	12 %	67 %	18 %	
	ROSS 1966 B	42			19 %	12 %	48 %		27 %	19 % (« Ostéo- malacies typi- ques »)	100 % (12 cas étu- diés)
Cas sans biop- sies du grêle	GREEN 1960	124	38	86	19 %	40 %	79 %	28 %		50 % (sur 56 cas radio- graphiés)	
	SALVESEN 1953	85				12 %	46 %	26 %		26 % (dont 8 % avec stries de Looser- Milkman)	
	COOKE 1953	100	49	51		50 %				66 % des cas radio- graphiés	

Tableau II — OSTEOPATHIES SÉVÈRES A TRADUCTION CLINIQUE

Auteur	Cas révélé par l'ostéo- pathie	Diar- rhée	Sexe	Age ans	Auteur	Cas révélé par l'ostéo- pathie	Diar- rhée	Sexe	Age
ALBRIGHT 1946	+	+	F	30	JURGENS	+	INT	F	40
	+	0	F	50		+	INT	F	42
ANDERSON	+	INT	F	29		+	INT	F	43
BADENOCH	+		F	50		+	0	F	55
1964			F	50	KLOTZ	+	0	F	71
			F	38			+	F	20
BARTELHEIMER	+	0	F	41	1966				
	+	+	M	67	LAYANI	+	+	F	53
	+	+	F	65	LICHTWITZ				
BEGUM	+	0	F	—	et PARLIER	+	INT	F	45
BENSON	+	0	F	61	MACH	+	+	M	47
	+	INT	F	69	MILHAUD				
			F	69	1963			F	55
			F	59	MOSS	+	0	F	61
			F	49	NASSIM				
BURCKHOLDER	+	+	F	61	1949	+	0	F	22
CAMERON	+	0	F	45	NASSIM	+	INT	F	38
CHALMERS	+		F	39	1959		+	F	56
	+		F	41		+	INT	F	60
	+		F	54		+	INT	F	57
CHAPUY			F	51	PEARSON	+	+	F	39
1967			F	62	POWELL	+	+	F	50
			F	67	ROSS				
COOKE			F	30	1966 A	+	0	F	70
1953			F	50	SALVESEN			F	67
DAVIES			F	37	et BOE			F	56
	+	0	F	41				F	40
DEBRAY	+	0	F	42	SCHWARTZ			F	54
1968	+	+	F	65				F	62
FAHRLANDER	+	0	F	45	STEINBACH				
	+	0	M	45	1964			12 F	
	+	INT	M	64	STRANG	+	0	F	46
GREEN			3 F		VERBRANCK			F	60
HARTLEY		+	M	57				F	63
		+	F	62				F	52
		+	M	42	VON STEIGER	+	+	F	61
HEROLD	+		F	47	Cas personnels	+	+	M	42
	+		F	53		+	INT	F	66
						+	0	F	37
						+	INT	F	45
						+	INT	F	71
						+	+	M	54

INT : Diarrhée intermittente.

Nous avons adjoint des séries plus anciennes, où la biopsie du grêle n'a pas été faite (la série de BOSSAK n'y figure pas, car elle comporte des cas suspects de sprue tropicale). La fréquence des douleurs osseuses est identique = 19 % pour les cas de GREEN ; de même dans la série de BADENOCH (1960) portant sur 106 cas, 21 % avaient des douleurs osseuses secondaires à une ostéomalacie.

L'existence d'un terrain particulier à ces ostéopathies sévères doit être soulignée. En effet les atteintes osseuses à traduction clinique surviennent électivement *chez la femme*. Une revue de la littérature le montre.

Nous avons retenu 87 cas d'ostéopathies sévères (tableau II). Pour cette sélection nous avons éliminé les cas publiés avant ces 25 dernières années, car le caractère plus approximatif des explorations digestives rend leur diagnostic incertain. D'autre part nous n'avons pas retenu les observations concernant des sujets de 16 à 22 ans dont les troubles osseux étaient apparus lors de la croissance = ces cas ne concernent plus la pathologie de l'adulte.

Or sur ces 87 cas, le nombre de femmes est de 79, pour 8 hommes, soit un pourcentage de 90,8 %. Ce pourcentage ne correspond pas à la répartition globale de la maladie cœliaque entre les sexes. Les statistiques globales (cf. tableau) montrent que la répartition est égale, ou la prédominance féminine seulement modérée. Le pourcentage global obtenu en rassemblant huit séries, le montre : 59,55 % pour les femmes, et encore faut-il tenir compte de la série de BENSON, unique dans la littérature par sa très forte proportion de malades du sexe féminin.

	Nombre de cas	M	F
BENSON	32	4	28
BUCHAN	9	5	4
COOKE (1953) ..	100	49	51
GREEN	124	38	86
HINDLE	32	16	16
RUBIN (1960) ..	16	8	8
STEWART	60	26	34
DAVIDSON	245	103	142
Total	618	249	369
Pourcentage		40,45 %	59,55 %

Au total, 20 % environ des malades — presque toujours des femmes — présentent des douleurs osseuses en rapport avec une ostéopathie, qui est en règle une ostéomalacie.

II -- ATTEINTES OSSEUSES CLINIQUEMENT LATENTES RÉVÉLÉES PAR DES SIGNES RADIOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES

Les examens radiologiques et biologiques révèlent fréquemment une ostéopathie cliniquement latente, comme dans nos cas 7 et 8.

Les chiffres du tableau I le montrent : une déminéralisation osseuse radiologique peut être notée jusque dans 66 % des cas.

Un syndrome biologique de type ostéomalacique est également très fréquent : l'hypocalcémie est notée dans 60 % environ des cas (48 à 79 %), une hypophosphatémie sévère jusqu'à 28 %, une hyperphosphatasémie alcaline est retrouvée dans 27 à 67 % des cas (BOSSAK la note de même dans 62 % des cas).

III -- ATTEINTES OSSEUSES ATTESTÉES PAR L'EXAMEN HISTOLOGIQUE

La pratique de biopsies osseuses *systématiques* montre que les ostéopathies sont très fréquentes à l'examen histologique. Deux travaux le montrent : ROSS et coll. (1966 B), sur 12 cas étudiés qui ne paraissent pas avoir été sélectionnés, trouvent une ostéomalacie dans 100 % des cas. BORDIER et coll. (1968) constatent une ostéomalacie dans 9 cas sur 16 (56 %). Ces derniers auteurs, dans un travail plus récent, notent que cette ostéomalacie découverte histologiquement ne s'accompagnait d'un syndrome biologique typique que dans la moitié des cas (BORDIER et coll. 1969).

Fréquence et nature des ostéopathies révélatrices de la maladie cœliaque de l'adulte

I -- FRÉQUENCE

A) Actuellement la maladie cœliaque de l'adulte est très souvent reconnue à l'occasion de *troubles carentiels* et non plus digestifs, comme le montrent les séries de BOOTH (1963) et de FAHRLANDER. Il en est ainsi par exemple pour 21 des 55 cas de BOOTH (38,1 %).

Les *ostéopathies* (nous verrons qu'il s'agit en règle d'*ostéomalacies*) viennent au *deuxième rang de fréquence* de ces troubles révélateurs, après les troubles hématologiques (anémies macrocytaires par carence en acide folique, ou simple dysmorphocytose globulaire, plus rarement anémie hyposidérémique). Ainsi, sur les 21 cas de BOOTH (1963), 12 ont été révélés par une anémie mégaloblastique par carence en acide

folique, et les 9 autres par une ostéomalacie. 25 % des cas de FAHRLANDER ont été révélés par une ostéopathie. Beaucoup plus rares sont les cas découverts à l'occasion d'une tétanie hypocalcémique, d'œdèmes par hypoprotidémie, d'accidents hémorragiques par hypoprothrombinémie (ROSS, 1966 A). Les divers déficits peuvent d'ailleurs s'associer.

B) La raison pour laquelle des troubles carentiels font reconnaître la maladie avec une telle fréquence, est le *nombre élevé de cas ne comportant que peu ou pas de troubles intestinaux*.

Ceci est en effet très fréquent = par exemple 38,1 % des cas de BOOTH (les cas déjà cités plus haut) n'avaient que peu ou pas de diarrhée.

Ainsi des troubles carentiels révéleront la maladie, tantôt parce qu'il existe une diarrhée chronique, mais son intensité modérée a fait surseoir à des explorations digestives (ainsi notre cas I), tantôt parce que la diarrhée n'est qu'intermittente (nos cas II, IV et V) ou peut même manquer totalement (cas III).

Cette notion est prouvée par l'étude des ostéopathies révélatrices. Nous avons relevé, parmi les 87 cas retenus, 47 observations où l'atteinte osseuse a fait découvrir la maladie cœliaque. Dans 41 de ces cas, le type des troubles digestifs est précisé : or 29 de ces 41 cas (70 %) n'avaient que des troubles du transit discrets ou absents : la diarrhée était intermittente dans 13 cas, et manquait totalement dans les 16 autres observations (cf. tableau II).

Ainsi ces ostéopathies, même en l'absence de tout trouble du transit, doivent faire rechercher une maladie cœliaque.

II -- NATURE DE L'OSTÉOPATHIE

A) Ces ostéopathies révélatrices sont en règle des *OSTEOMALACIES* (ainsi nos cas I à V) beaucoup plus rarement des ostéoporomalacies (comme notre cas VI).

Ce fait paraît certain sur l'étude des 47 observations que nous avons rassemblées (41 cas de la littérature et 6 cas personnels). Nous ne comptons qu'un cas d'ostéoporose : une observation de FAHRLANDER.

Si NORDIN (1964) affirme que 15 % des ostéoporoses sont secondaires à une stéatorrhée, il ne précise pas s'il s'agit de maladie cœliaque ou de stéatorrhées d'autres origines, et il ne dit pas si l'ostéoporose a pu être révélatrice de la malabsorption.

B) Les observations d'ostéomalacies révélatrices présentent pour la plupart un tableau clinique et des images radiologiques typiques avec stries de Looser-Milkman (ainsi nos cas 2 à 5). Dans d'autres cas plus rares où ces stries manquent, l'ostéomalacie est affirmée sur l'histologie (comme dans nos cas 1 et 6).

La description de ces ostéomalacies révélatrices sera faite plus loin. Notons seulement que la très forte prédominance féminine signalée à propos de l'ensemble des ostéopathies sévères se retrouve dans ces cas révélateurs : 41 femmes pour 6 hommes, soit 87,2 %.

En conclusion, la discrétion ou l'absence fréquente des troubles intestinaux explique qu'une ostéomalacie révèle fréquemment la maladie. La proposition inverse est qu'il faudra penser systématiquement à la maladie cœliaque devant toute ostéomalacie.

La maladie cœliaque de l'adulte, cause fréquente des ostéomalacies d'apport

I -- LA FRÉQUENCE DES OSTÉOMALACIES D'APPORT

Certes ces ostéopathies de carence sont actuellement beaucoup moins fréquentes qu'au cours de périodes troublées, où la famine associée à des conditions de vie désastreuses, était responsable de véritables endémies, comme ce fut le cas au cours des deux dernières guerres mondiales.

Cependant les formes sporadiques ne sont pas rares, même aujourd'hui. Certaines statistiques récentes le prouvent : ainsi, à Paris, à la Consultation de Rhumatologie de l'Hôpital Lariboisière (Service du Professeur de SEZE), 60 cas sont diagnostiqués en 6 ans (BORDIER, 1963). A Lyon, à l'Hôpital des Charpennes, sur 14.020 malades hospitalisés de 1952 à 1967, 45 ostéomalacies d'apport sont découvertes, soit 0,32 % des cas (VIGNON et coll. 1968).

En Belgique, MICHOTTE en rapporte 30 cas observés à l'Institut Sainte-Elisabeth de Bruxelles.

En Grande-Bretagne, les auteurs publient leurs statistiques pour montrer également la fréquence de ces formes sporadiques et leur méconnaissance fréquente car chez les sujets âgés, des diagnostics erronés d'ostéoporose, de « faiblesse musculaire sénile », sont souvent posés avant de poursuivre les examens (GOUGH). Ainsi CHALMERS rapporte 37 cas en 1967. Un éditorial du « British Medical Journal », en 1968 (« Ostéomalacia in Britain ») insiste aussi sur la fréquence de la maladie, surtout chez la femme âgée.

II -- LA MALADIE COELIAQUE, ÉTIOLOGIE FRÉQUENTE DES OSTÉOMALACIES D'APPORT

Depuis longtemps, certains auteurs admettent le rôle majeur des stéatorrhées, et en particulier de la maladie cœliaque (ALBRIGHT, 1946, SNAPPER 1954) dans l'étiologie des ostéomalacies d'apport. Plus récem-

ment, FOURMAN (1960) affirme même que la maladie cœliaque est responsable de la majorité des cas d'ostéomalacie en Angleterre ; NORDIN (1961) l'affirme également pour la région de Glasgow.

Pourtant dans les statistiques d'ensemble, même récentes, la maladie cœliaque apparaît comme une cause rare. A la statistique de STRANG (1951), portant sur 55 syndromes de LOOSER-MILKMAN (revue de la littérature à propos d'un cas personnel) nous joignons trois séries récentes d'ostéomalacies d'apport.

Auteurs	Nombre de cas	Cas de maladie cœliaque de l'adulte	Pourcentage
BORDIER (1963)	60	1	1,7 %
CHALMERS	37	3	8,1
VIGNON	45	4	8,8
STRANG	56	5	8,9
Total	198	13	6,5

Cette rareté apparente s'explique, comme nous l'avons vu, par le caractère non évocateur ou même l'absence des troubles digestifs dans de nombreux cas de maladie cœliaque. Si la maladie intestinale n'est pas recherchée *systématiquement*, le diagnostic sera toujours méconnu.

D'ailleurs certaines recherches systématiques le montrent : CHALMERS note qu'à côté de ses trois cas de maladie cœliaque, de nombreux malades avaient des signes de malabsorption. Ainsi le test au d — xylose était pathologique dans les 12 cas pratiqués, l'activité vitaminique B₁₂ sérique était abaissée dans 10 cas et l'activité folique dans 4 cas. D'ailleurs l'auteur reconnaît qu'une étude complète de l'absorption n'a été faite que chez les sujets les plus jeunes.

BORDIER remarque qu'une stéatorrhée a été trouvée dans 14 des 24 cas explorés (60 %), l'excès de graisses portant sur les acides gras dans 12 cas.

Par ailleurs, il faut remarquer que toutes ces séries comportent un pourcentage non négligeable de cas où aucune étiologie évidente n'a été retrouvée. Ainsi, parmi les 45 cas de VIGNON et coll., après exclusion des maladies cœliaques, 19 cas seulement ont une cause évidente : 11 gastrectomies, 7 cas d'anémie, une cirrhose éthylique. Il reste 22 cas, dont deux chez des femmes d'âge moyen (40 et 56 ans), qui n'ont pas reconnu d'étiologie précise ou seulement une cause qui paraît discutable aux auteurs (corticothérapie, achylie...).

Certaines séries, plus limitées, mais pourtant significatives, montrent la fréquence réelle de la maladie cœliaque dans ces ostéopathies.

NORDIN (1961) compte 11 stéatorrhées, dont la plupart (chiffre non précisé) sont « de type idiopathique », sur 14 ostéomalacies. STEINBACH et NOETZLI dénombrent 17 malabsorptions parmi 25 ostéomalacies (à San Francisco) ; 12 des 17 cas sont des maladies cœliaques.

III -- L'ÉTIOLOGIE DES OSTÉOMALACIES

est parfois évidente. Tantôt une affection rénale est déjà connue ou est aisément diagnostiquée, qu'il s'agisse d'une glomérulopathie ou de certaines tubulopathies chroniques. Tantôt il existe une carence majeure d'apport alimentaire associée à une anhélie. Tantôt il s'agit d'une maladie digestive : sténose biliaire chronique, complication d'une gastrectomie avec exclusion duodénale, entéropathie évoluant dans un contexte bruyant : ainsi résection étendue du grêle, maladie de CROHN à un stade évolué, complications d'intervention sur le grêle avec blind-loop syndrome, pancréatopathie chronique dans certains cas exceptionnels (ce problème des affections pancréatiques sera étudié plus loin)... ou maladie cœliaque de l'adulte.

Mais souvent il n'y a pas d'étiologie évidente. Et de même qu'il faut rechercher un diabète phosphaté isolé, dont le diagnostic peut être difficile, *on doit penser systématiquement à la maladie cœliaque de l'adulte*. En effet, il semble qu'actuellement dans la grande majorité de ces cas apparemment « primitifs », cette affection soit en cause. Il est exceptionnel que d'autres entéropathies se révèlent par une ostéomalacie ; certains des cas rapportés concernent d'ailleurs des maladies posant des problèmes nosologiques avec la maladie cœliaque : ainsi la carence en IgA associée à une atrophie villositaire, ou maladie de CRABBÉ et HEREMANS (cas de CATTAN et coll.).

Or le diagnostic de la maladie cœliaque de l'adulte peut actuellement être affirmé ou infirmé avec certitude dans tous les cas.

Diagnostic de la maladie cœliaque de l'adulte devant une ostéomalacie

Comme nous le verrons, les signes cliniques et radiologiques traduisant les lésions osseuses ne différencient guère les ostéomalacies de la maladie cœliaque de celles des autres ostéomalacies d'apport. De même le tableau biologique ne s'en différencie que par des nuances (en dehors de la vitaminorésistance relative). Aussi faut-il penser systématiquement à la maladie cœliaque devant toute ostéomalacie sans étiologie évidente.

Pour reconnaître cette maladie, il faudra s'appuyer sur des arguments cliniques et des examens complémentaires. Nous baserons notre

étude sur les résultats obtenus dans nos cas où l'ostéomalacie a conduit à reconnaître la maladie.

I -- ARGUMENTS CLINIQUES

A) TERRAIN.

1) *La notion d'âge* est importante : en effet la moyenne d'âge où ces ostéomalacies sont survenues, est *nettement inférieure* à celle de l'ensemble des ostéomalacies d'apport. Parmi les cas que nous avons rassemblés (cf. tableau II), cette moyenne est de 50 ans pour les femmes et de 53 ans pour les hommes, alors que dans les statistiques d'ensemble des ostéomalacies d'apport, la moyenne est nettement supérieure à 60 ans : 69 ans par exemple pour les 43 cas féminins de VIGNON. De même, sur les 60 cas de SEZE (1962), (où il y a 6 ostéomalacies d'origine rénale), 32 malades ont entre 55 et 70 ans, 7 entre 70 et 75 ans et 6 entre 75 et 80 ans.

Mais le tableau (tableau II) indiquant l'âge de ces atteintes osseuses révélatrices appelle une remarque importante : si dans la plupart des cas, il s'agit de femmes entre 30 et 50 ans, ce qui d'emblée doit donc frapper pour une ostéomalacie d'apport, il existe aussi des cas concernant *des femmes ayant dépassé 60 ans* (ainsi nos observations 2 et 5) : donc un âge plus avancé ne doit pas faire rejeter à priori le diagnostic de maladie cœliaque.

2) Par contre *la très nette prédominance féminine* n'est pas particulière aux ostéomalacies de la maladie cœliaque = l'ostéomalacie d'apport est une maladie touchant électivement la femme, quelle que soit l'étiologie. Ainsi on compte un pourcentage féminin de 80 % pour la série de SEZE (1962), 91,2 % pour les 37 cas de CHALMERS, et 96,6 % pour les 45 malades de VIGNON. Cette plus grande fréquence chez la femme reste d'ailleurs inexpiquée.

B) ANTÉCÉDENTS.

1) *Antécédents personnels dans l'enfance, et antécédents familiaux.*

Des troubles digestifs chroniques au cours de l'enfance doivent être recherchés, qu'ils aient, ou non, fait porter le diagnostic de maladie cœliaque. En effet des études systématiques ont retrouvé des troubles suggestifs de maladie cœliaque dans l'enfance, dans 30 % au moins des cas (34 % sur les cas de DAVIDSON). Mais ces troubles sont souvent oubliés : sur nos 8 cas, cette notion n'a été retrouvée que chez 2 malades (cas 1 et 2).

De même les antécédents familiaux doivent être explorés dans ce sens, puisque l'incidence familiale est élevée (CARTER et coll.).

2) *Anémie.* Ce fait est particulier : dans les années précédant les troubles osseux, ou au début de l'évolution on apprend que la malade

a été soignée pour une anémie (ainsi nos cas 4 et 5). Ce fait est signalé dans 16 cas sur les 29 observations ne comportant que peu ou pas de diarrhée. Dans 11 cas, c'est-à-dire dans 38 % des cas, l'anémie a précédé l'ostéomalacie de plusieurs années. Sa sévérité a nécessité le recours à des thérapeutiques majeures : pour *une anémie macrocytaire* — ce qui est le cas habituel — acide folique, B₁₂, extraits de foie ; plus rarement il s'est agi d'anémie hypochrome hyposidérémique, ayant fait recourir à des transfusions de sang et à un traitement martial. (Ces anémies hypochromes sont attribuées à une malabsorption du fer ou à un défaut de libération dans la circulation, du fer absorbé. Les anémies macrocytaires relèvent en règle d'une carence en acide folique, comme il sera dit plus loin).

3) Les troubles digestifs.

La fréquence élevée (70 %) des ostéomalacies révélatrices avec peu ou pas de diarrhée a été soulignée plus haut. Mais parmi ces cas, sans diarrhée chronique, 32 % avaient une diarrhée intermittente. Ainsi 38 % seulement étaient totalement dépourvus de troubles du transit. Autrement dit, des troubles intestinaux doivent être recherchés avec soin ; de plus nous verrons que même dans ces cas sans diarrhée, il existe souvent d'autres troubles digestifs.

L'étude de nos cas, qui s'accorde avec les observations de la littérature, montre que trois possibilités se rencontrent :

— tantôt, comme dans notre cas 1, il existe une diarrhée chronique, mais son *intensité modérée* n'a pas conduit à rechercher une malabsorption : elle est faite d'une à quelques selles volumineuses par jour, non moulées, dont le nombre peu élevé et l'aspect non franchement graisseux n'ont pas inquiété.

A l'opposé, il existe des cas, plus rares, où la diarrhée importante (ainsi notre cas 6) a rapidement conduit au diagnostic ;

— tantôt la diarrhée n'est qu'*intermittente* (32 % des cas). Tout peut se résumer à un épisode de diarrhée durant quelques semaines ou quelques mois, plusieurs années auparavant (ainsi certains cas de JURGENS). Des épisodes de diarrhée sont retrouvés dans nos cas 2, 4 et 5 ; ce caractère intermittent ne doit donc pas faire écarter la possibilité d'une malabsorption ;

— enfin la diarrhée *peut manquer totalement* (38 %) comme dans notre cas 3. Mais on retrouve souvent, comme pour notre malade, des *troubles digestifs chroniques vagues*, à type de flatulence, de dyspepsie, d'anorexie, qui doivent être pris en considération.

C) L'EXAMEN CLINIQUE.

Un amaigrissement important (moyenne de 12 kg pour nos 6 cas révélateurs) est pratiquement constant. Mais il est habituel au cours de toutes les ostéomalacies d'apport.

L'examen abdominal est le plus souvent normal, ne retrouvant au plus qu'un météorisme abdominal modéré, accompagné ou non de douleurs à type de « coliques ».

Par contre, la recherche d'une *tétanie* est importante. Alors qu'elle est très rare au cours des autres ostéomalacies d'apport (de SEZE et coll. ne l'ont notée que dans un de leurs 60 cas), elle n'est pas exceptionnelle lorsqu'il s'agit d'une maladie cœliaque : ainsi dans 4 de nos cas (1, 4, 6 et 8) dont 3 révélés par l'ostéomalacie. De même VIGNON sur ses 45 ostéomalacies d'apport, ne retrouve une *tétanie* (à traduction électrique) que dans 2 cas : il s'agit de maladies cœliaques. Ainsi, une *tétanie* doit être recherchée systématiquement, si besoin par l'électromyogramme.

D) LES EXAMENS BIOLOGIQUES GÉNÉRAUX doivent rechercher des déficits divers. Pour nos 6 cas révélés par l'atteinte osseuse, les résultats sont les suivants :

	Nombre de cas étudiés	Résultats anormaux
Anémie	6	5
— Hypochrome hyposidérémique		3
— Macrocytaire		1
— Normochrome		1
Hypoalbuminémie	6	4
Hypoprothrombinémie	5	2
Hypolipidémie	3	3
Hypocholestérolémie	5	3

En comparaison, nos deux malades (cas 7 et 8) présentant une forme avérée de la maladie, avaient des résultats pathologiques pour tous ces examens.

E) LES EXPLORATIONS DIGESTIVES.

1) La radiologie est dominée par le *transit baryté du grêle* qui montre le plus souvent (ainsi dans nos 6 cas) l'aspect typique de « grêle fonctionnel », avec disparition du plissement duodéno-jéjunal normal, floculation de la baryte secondairement diluée, dilatation irrégulière des anses. Mais cet aspect caractéristique peut manquer : ainsi dans 13 % des cas de GENT et CREAMER.

2) Les examens biologiques.

Le point capital est de rechercher des *signes de malabsorption*. Mais il faut dire d'emblée qu'aucun examen, s'il est négatif, ne permet de rejeter le diagnostic de maladie cœliaque de l'adulte. Remarquons

déjà que dans nos 2 cas (7 et 8) répondant à des formes avérées de la maladie, tous les tests pratiqués ont été pathologiques.

— La recherche d'une *stéatorrhée* est l'examen le plus couramment pratiqué. Elle se fait habituellement par le dosage pondéral des graisses fécales, un chiffre supérieur à 6 g/24 h. étant pathologique si la ration lipidique est suffisante (> 50 g/24 h.) ; le résultat est donné habituellement sur la moyenne d'au moins 3 jours de dosage.

Certes, dans la plupart des ostéomalacies révélatrices, le dosage était pathologique. Mais il existe des cas sans *stéatorrhée*.

Les formes sans *stéatorrhée* ne sont pas rares sur l'ensemble des maladies cœliaques de l'adulte : 25 % des 56 cas de GENT et CREAMER, 19 % des 58 malades de STEWART et coll. Et il existe des *ostéomalacies SANS STEATORRHEE* : au cas de MOSS, nous pouvons ajouter nos cas 2 et 3, notre cas 1 étant dans les valeurs limites (6,6 g) puisque certains auteurs ne parlent de *stéatorrhée* qu'à partir de 7 g. Ces cas présentent un grand intérêt pathogénique dont nous reparlerons. Il existe cependant, au moins dans nos trois cas, une malabsorption des graisses, détectée par les épreuves aux graisses marquées : elles étaient pathologiques dans nos trois cas. Ainsi, si ces tests ne paraissent avoir qu'un faible intérêt pour distinguer les *stéatorrhées* pancréatiques et intestinales, ils semblent utiles pour détecter une malabsorption très modérée des lipides ; leur autre intérêt est qu'ils sont indépendants de la ration lipidique.

Dans nos cas, une autre méthode, plus simple, s'est montrée également fidèle : l'examen coprologique fonctionnel, qui détecta constamment une *stéatorrhée*. Devant une *stéatorrhée*, il faut certes éliminer une insuffisance pancréatique externe. Le moyen le plus fidèle, surtout en l'absence de signes radiologiques patents de pancréatite chronique, est l'étude de la sécrétion hydrobicarbonatée et enzymatique par tubage après stimulation par la sécrétine-pancréazymine (normale dans nos cas étudiés). Mais nous verrons qu'une ostéomalacie est exceptionnelle au cours d'une pancréatopathie chronique sans atteinte intestinale associée.

— En fait il faut surtout recourir à d'autres tests d'absorption, aussi simples, et qui ont deux avantages : ils sont plus spécifiques d'une atteinte intestinale ; ils paraissent plus sensibles que la recherche de la *stéatorrhée*.

Ainsi l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale, au glucose, était pathologique dans tous nos cas (abaissement de la flèche d'hyperglycémie $< 37,5$ % de la glycémie initiale). Elle a été contrôlée dans tous les cas par la mesure du coefficient d'assimilation glucidique, à l'aide de l'hyperglycémie par voie intraveineuse, le résultat était normal dans tous les cas. Cette hyperglycémie par voie orale a un intérêt certain pour orienter vers une origine intestinale, puisqu'au cours des atteintes pancréatiques la courbe a plus volontiers un aspect para-diabétique.

Le test au d-xylose a le même intérêt puisque dans les 2 cas d'ostéomalacie sans *stéatorrhée* où il a été pratiqué, il était pathologique.

La recherche d'une malabsorption de l'acide folique (test au FIGLU, épreuve de charge orale en acide folique, dosage de l'activité folique du sérum) est particulièrement intéressante au cours de la maladie cœliaque, puisque l'acide folique est exclusivement absorbé par la partie proximale du jéjunum, et que les lésions de la maladie cœliaque sont maximum à ce niveau. Ce fait explique la grande fréquence des anémies macrocytaires, dans les antécédents des cas revus. Cette malabsorption mérite donc d'être recherchée plus fréquemment qu'au cours de nos cas (seuls nos cas 1 et 6 ont été étudiés, avec un résultat pathologique). Une étude récente le prouve : Mac NEISH et WILLOUGHBY trouvent de façon constante, dans 30 cas de maladie cœliaque (de l'enfant) une activité folique du sérum abaissée.

Quant au test de SCHILLING (absorption de la vitamine B₁₂) qui explore l'absorption iléale, il était pathologique dans les cas graves avec stéatorrhée sévère (nos cas étudiés 4, 6, 7 et 8) ; par contre il était normal dans 2 des 3 cas sans stéatorrhée (cas 1 et 3) ; de même son résultat était normal dans le cas de MOSS. Pour notre 3^e cas (2), le test était anormal, mais il s'agissait d'une femme de 66 ans, dont la sécrétion gastrique n'a pas été étudiée, et qui n'a pas eu de contreépreuve avec adjonction de facteur intrinsèque. Sachant la fréquence des achylies gastriques à cet âge chez la femme, ce résultat perd beaucoup de sa valeur.

3) *La biopsie du grêle* constitue en fait l'examen capital pour le diagnostic.

— *Des prélèvements jéjunaux* suffisent pour retrouver les lésions particulières de type « cœliaque », avec les caractères que nous avons précisés en définissant la maladie. L'absence de ces lésions permet d'écarter le diagnostic.

La mise au régime sans gluten, dans un but diagnostique, sans pratique de biopsie du grêle, doit être proscrite car elle risque de faire rejeter à tort le diagnostic, s'il s'agit d'une forme résistante au régime sans gluten. De plus un résultat positif ne permet pas d'éliminer l'association à une autre affection.

— C'est pour préciser l'étendue et l'intensité des lésions sur l'ensemble du grêle que des *prélèvements étagés* ont été pratiqués dans 6 de nos 8 cas.

L'intensité des lésions a été classée en quatre stades (BOGNEL C. et coll.) :

- atrophie partielle et atrophie subtotale pour les atteintes modérées,
- pour les lésions très intenses, atrophie totale et atrophie complète, ce dernier stade comprenant une importante atrophie glandulaire au niveau des cryptes (cf. nos résultats sur le tableau récapitulatif à la fin du chapitre III).

Il apparaît que plus que l'intensité des lésions proximales, c'est *l'étendue des lésions* qui commande la sévérité des troubles. Ainsi, parmi nos 6 cas ayant eu des prélèvements étagés, seul le cas 1 avait

un test de Schilling normal et lui seul n'avait pas de stéatorrhée. Or il est le seul où une atrophie seulement partielle a été constatée sur des prélèvements iléaux. Les troubles déficitaires, en dehors de la carence en acide folique, étaient modérés.

De même pour nos cas 2 (Schilling normal) et 3 (Schilling « douteux »), qui également n'avaient pas de stéatorrhée, le syndrome déficitaire était modéré.

A l'opposé, nos 3 autres cas (4, 5 et 6) révélés par une ostéomalacie avaient un test de Schilling pathologique, une stéatorrhée et des lésions iléales sévères à l'histologie. Or dans ces cas, les déficits biologiques étaient plus sévères. Il en était de même pour les 2 formes avérées de la maladie (cas 7 et 8).

Pour la stéatorrhée, ces constatations sont en accord avec les études de STEWART et coll., montrant que son importance est commandée par la capacité fonctionnelle de l'iléon.

Ainsi parmi nos 6 cas révélés par une ostéomalacie, trois d'entre eux (cas 1, 2 et 3) avaient une atteinte des fonctions d'absorption limitée à la partie proximale du grêle ; les 3 autres cas (cas 4, 5 et 6), dont les syndromes déficitaires étaient dans l'ensemble plus sévères, avaient une atteinte étendue à l'iléon, et étaient semblables aux cas 7 et 8 qui réalisaient le tableau majeur d'une maladie cœliaque.

Les ostéopathies de la maladie cœliaque de l'adulte

La description des ostéopathies sévères rencontrées au cours de la maladie cœliaque de l'adulte portera essentiellement sur les ostéomalacies puisqu'elles sont les atteintes osseuses de loin les plus fréquentes, et qu'elles forment pratiquement la totalité des ostéopathies révélatrices de la maladie. La fréquence des ostéoporomalacies sera ensuite discutée, ainsi que celle des ostéoporoses.

I -- LES OSTÉOMALACIES

Il sera essentiellement fait mention des formes révélatrices de la maladie.

A) LES SIGNES CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES EN RAPPORT AVEC LES LÉSIONS OSSEUSES ne les différencient pas des autres ostéomalacies.

La description de nos cas le montre : on retrouve les douleurs (apparaissant à la station debout, calmées par le repos) d'abord limitées aux membres inférieurs et au bassin, puis plus diffuses ; à l'examen, les troubles de la marche, « en canard », et les douleurs osseuses provoquées par la palpation. De même les radiographies osseuses n'apportent

pas d'éléments particuliers ; on note seulement la très grande fréquence d'une déminéralisation osseuse de type ostéomalacique (5 de nos 6 cas, la quasi-totalité des cas de STEINBACH et NOETZLI), preuve d'une perte importante du capital minéral osseux (au moins 30 %, pour ROSE). C'est habituellement la constatation des stries de LOOSER-MILKMAN qui a fait reconnaître l'ostéomalacie. Elles sont parfois très nombreuses (20 ou davantage dans le cas de ROSS, dans certains cas de CHALMERS, par exemple), mais ceci peut se rencontrer au cours de toutes les ostéomalacies. Elles peuvent à l'inverse manquer, l'ostéomalacie étant affirmée alors par l'examen histologique (ainsi nos cas 1 et 6).

Ainsi une description plus détaillée du tableau clinique et radiologique ne paraît pas justifiée.

B) LES SIGNES BIOLOGIQUES présentent certaines particularités par rapport aux autres ostéomalacies d'apport, la principale étant la relative vitaminorésistance du syndrome biologique phosphocalcique.

1) *L'hypocalcémie* est habituelle, ne manquant que dans certains cas où la réaction hyperparathyroïdienne est particulièrement marquée (ainsi notre cas 2). Elle est souvent plus importante qu'au cours des autres ostéomalacies, expliquant la plus grande fréquence de la tétanie. Mais elle doit être aussi interprétée en fonction de *l'hypoalbuminémie*, qui entraîne une baisse proportionnelle de la fraction liée aux protéines (PRASAD). En effet, FOWLER et coll. trouvent dans leurs 15 cas de maladie cœliaque avec hypocalcémie, une bonne corrélation entre l'abaissement de la fraction non diffusible et de l'hypoalbuminémie. COPE donne une règle pour corriger la calcémie dans ces cas : une diminution du taux des protides de 10 g %₀ par rapport à la normale correspond à une calcémie de 10 mg supérieure au dosage obtenu. Mais *une proportionnalité aussi étroite n'est pas certaine* ; il existe des hypoalbuminémies avec une calcémie normale (PAUPE, 1962). Seul de nombreux dosages systématiques des différentes fractions de la calcémie permettront de fixer de façon précise la responsabilité de l'hypoalbuminémie, mais ceci est difficile à réaliser.

2) *La phosphatémie* est habituellement abaissée. Nous avons noté une hypophosphatémie dans 38 sur 49 cas (77,6 %). Elle est attribuée à l'hyperparathyroïdisme secondaire, mais son intensité est ici particulière. Le grand nombre de cas où la phosphatémie était nettement au-dessous de 20 mg %₀ (jusqu'à 10 ou 12 mg %₀) mérite d'être noté. D'ailleurs la valeur moyenne sur 39 cas, en tenant compte d'un nombre non négligeable de chiffres à 27 et 28 mg %₀, est de 20,6 mg %₀, alors que pour les cas hypophosphatémiques de SEZE (1962) elle est de 23 mg %₀, et de 23,3 mg %₀ pour les malades de CHARMERS (en excluant les maladies cœliaques).

Il est possible que dans la genèse de ces hypophosphatémies majeures, il s'ajoute ainsi aux conséquences de l'hyperparathyroïdisme, une déplétion phosphorée secondaire à la malabsorption.

Une phosphatémie normale ou élevée a été trouvée dans 22,4 % des cas. S'il n'y a pas eu de vitaminothérapie D, il s'agit d'un hypoparathyroïdisme, qui sera étudié plus loin.

3) *La calciurie* est particulièrement basse, souvent au-dessous de 20 mg/24 h. Ainsi pour nos 6 cas, la moyenne est de 19 mg/24 h. contre 73 mg pour les 45 ostéomalacies d'apport étudiées par VIGNON.

De même au test de perfusion calcique ou après injection d'une dose « flash » de 178 mg de Calcium, la rétention calcique est particulièrement importante : l'élimination n'a été que de 4,5 % de la dose injectée, pour la moyenne de nos 6 cas.

4) *L'élévation des phosphatases alcalines* est très fréquente (constante dans nos cas), même s'il existe un hypoparathyroïdisme (notre cas 1). En règle modérée, elle peut parfois être très élevée (cas 4). L'hyperhydroxyprolinurie serait par contre un témoin plus fidèle de l'hyperparathyroïdisme, comme il sera dit plus loin.

5) *La pratique de bilans calciques et de tests d'absorption* au calcium marqué, donné par voie orale, montre le plus souvent des bilans négatifs et une malabsorption calcique. Mais la possibilité de bilans positifs (NASSIM, 1959) et d'absorption normale (JAWORSKI), sans prise antérieure de vitamine D, a été constatée. L'administration de l'isotope radioactif par *voie intraveineuse* (ainsi la technique de AUBERT et MILHAUD, utilisée dans nos cas) permet d'apprécier l'absorption calcique vraie et le calcium fécal endogène. Même par cette méthode, des résultats normaux sont parfois obtenus (notre cas 2).

6) *La vitaminorésistance relative* doit être citée comme une des caractéristiques des ostéomalacies de la maladie cœliaque. Elle sera étudiée en même temps que l'évolution sous traitement.

C) EVOLUTION SELON LES TRAITEMENTS.

1) *Evolution sous traitement vitaminique D. Vitaminorésistance relative.*

Une vitaminorésistance relative semble un fait particulier à la maladie cœliaque par rapport aux autres ostéomalacies d'apport. Elle est très fréquente, nous l'avons retrouvée dans nos 3 cas traités de façon prolongée par une vitaminothérapie D isolée (cas 2, 3 et 4). Par ailleurs des signes en ont été notés dans nos cas 7 et 8, dans des circonstances plus particulières.

En fait il faut distinguer l'action de la vitamine D sur les signes cliniques et radiologiques d'une part, biologiques d'autre part : en effet cette vitaminorésistance a une traduction essentiellement biologique.

a) *Sur le plan clinique*, une vitaminorésistance presque absolue est exceptionnelle, se traduisant par la persistance de douleurs osseuses malgré la prise de doses massives de vitamine D ; ce fut pourtant le cas pour notre malade LOU... au début de l'évolution.

Habituellement, à condition de doses suffisantes (en général égales ou supérieures à 50.000^{U.}/jour) poursuivies pendant plusieurs mois, la

grande majorité des cas est rapidement améliorée. Des doses plus faibles suffisent même dans certains cas (ainsi nos cas 3 et 4). Les douleurs osseuses disparaissent en quelques semaines, les stries de LOOSER-MILKMAN en quelques mois ; l'amélioration est également histologique : ainsi notre cas 3. BORDIER et coll. (1968) constatent de même des signes histologiques de guérison dans 3 cas traités seulement par la vitamine D.

La plupart des premiers cas rapportés présentent cette évolution (ainsi les cas de STRANG, d'ANDERSON, de NASSIM 1949, JURGENS...) ; de même nos cas 3 et 4.

L'évolution ultérieure de ces cas apparemment guéris par la vitamine D isolée, ne se fait en règle pas vers une récurrence des troubles osseux, même après arrêt de la vitaminothérapie. Malgré l'absence du régime sans gluten les douleurs osseuses, les stries de LOOSER-MILKMAN ne réapparaissent pas (les cas de JURGENS sont démonstratifs). La maladie intestinale se démasquera, parfois seulement plusieurs années plus tard, par des troubles digestifs ou par un déficit nutritionnel autre qu'une ostéomalacie. Ce fait est important à connaître car il ne doit pas faire éliminer le diagnostic de maladie cœliaque.

b) *Etude biologique.* La vitaminorésistance se démasque par la persistance de troubles biologiques, essentiellement une *hypocalcémie*, plus rarement une hypophosphatémie. On peut le remarquer malgré la poursuite du traitement à doses élevées (ainsi le cas 3 de Nassim), mais surtout lors de la diminution des doses (ainsi notre cas 3), ou à l'arrêt du traitement (cas 4). Cette hypocalcémie se retrouve dans certains des cas de JURGENS. Ailleurs c'est une hypophosphatémie qui alerte, comme dans notre cas 5. Ces constatations ont conduit au concept de vitaminorésistance relative, qui a été surtout étudié par NASSIM et coll. (1959).

— Une remarque doit être faite : il ne s'agit pas d'une insensibilité à la vitamine D, car l'administration de vitamine D donne les résultats constatés habituellement dans les ostéomalacies d'apport, lors de l'épreuve à la vitamine D. A condition de doses suffisantes, variables selon le degré de résistance (notre malade LOU... recevait comme traitement 1.200.000^U/j., alors que le cas DEM... a répondu à une injection intraveineuse de 40.000^U, et le cas BOI... à la prise journalière de 20.000^U. per os), la réaction habituelle est observée : élévation de la phosphatémie et baisse de la calciurie. Certes l'élévation de la phosphatémie est parfois de survenue plus tardive qu'au cours des autres ostéomalacies d'apport, mais sa présence, associée à l'exagération de l'hypocalciurie est un argument contre une ostéomalacie d'origine tubulaire rénale.

La modification de la phosphatémie est interprétée selon les auteurs comme le reflet du freinage de l'hypersécrétion parathyroïdienne, ou l'effet d'une action directe de la vitamine D sur le tubule rénal.

Cette réaction a été observée dans tous nos cas étudiés ; elle est notée aussi par NASSIM (1959).

— La nature de cette vitaminorésistance a d'abord été mal interprétée ; les auteurs ont pensé qu'elle provenait d'une malabsorption de la vitamine D en raison de la stéatorrhée. BADENOCH et FOURMAN (1954) ayant constaté la survenue d'ostéomalacie sous vitaminothérapie D perorale à faibles doses, font des bilans calciques répétés montrant que seule une vitaminothérapie D par voie parentérale et à fortes doses (associée à une calcithérapie perorale) permettait la guérison de l'ostéomalacie, à condition d'un traitement prolongé. Il est certain qu'une résistance à des doses parfois considérables de vitamine D pérorale est possible : les bilans calciques restent négatifs (par élévation considérable des pertes fécales de calcium) malgré la prise journalière de 200.000^{U.} à 400.000^{U.}/j. dans le cas de MOSS, 600.000^{U.}/j. chez le malade de MACKAY.

Mais NASSIM et coll. constatent dans certains de leurs cinq cas résistants (cas 7 et 8) la persistance de bilans négatifs (pertes fécales calciques considérables) et de l'hypocalcémie malgré une vitaminothérapie parentérale à fortes doses (100.000^{U.}/j.). Cette résistance au traitement parentéral est retrouvée dans d'autres cas, tel celui de MOSS.

Il existe ainsi une résistance à l'action de la vitamine D sur l'absorption du calcium, quel que soit le mode d'administration.

— NASSIM a montré que *ce trouble disparaît sous régime sans gluten*. Cette notion est capitale sur le plan pathogénique.

Il est évident qu'il n'en sera pas ainsi dans les cas résistants à l'exclusion du gluten, comme notre cas BEL... = chez ce malade, l'administration de vitamine D ne modifia jamais le syndrome biologique.

Mais dans les cas gluténosensibles, le fait est constant. NASSIM obtient dans ses cas vitaminorésistants, des bilans calciques positifs dès la mise au régime, avec de petites doses de vitamine D pérorale (10.000^{U.}/j.). D'ailleurs le régime sans gluten peut à lui seul positiver le bilan calcique, comme dans le cas de MOSS.

Les corticoïdes (cas de MACKAY, de LICHTWITZ et PARLIER) permettent également l'obtention de bilans calciques positifs.

2) Evolution sous régime sans gluten ou corticoïdes.

— Les corticoïdes ont un effet souvent remarquable sur les troubles de l'absorption au cours de la maladie cœliaque (TAYLOR et coll.). Leur action peut être spectaculaire sur l'absorption calcique, comme le montre le cas de LICHTWITZ et PARLIER. Mais dans la plupart des cas, la guérison obtenue par les corticoïdes associait la prise de vitamine D, en règle à fortes doses (cas de LAYANI, cas de MACKAY et VOLWILLER...). Nous parlerons peu de ce traitement qui n'est plus employé de façon isolée depuis la pratique du régime sans gluten. Cependant dans les cas nécessitant l'association de ces deux traitements, on constate qu'il permet l'obtention de constantes phosphocalciques normales ; ainsi notre cas LED., où une hypocalcémie, lors de la rechute, persista malgré le recours au régime sans gluten et une vitaminothérapie D à doses élevées : elle n'a disparu qu'après adjonction de corticoïdes.

— *Le régime sans gluten a un effet constant sur les signes biologiques, ceci SANS vitaminothérapie D associée :*

— La phosphatémie s'élève, comme sous vitamine D (BORDIER et coll., 1968). Cette élévation franche de la phosphatémie peut être observée très précocement, avant le 15^e jour (ainsi le cas 6 de NASSIM). Même dans les formes très vitaminorésistantes, cette élévation est observée : dans notre cas LOU..., l'hypophosphatémie n'est revenue à la normale (lentement) que sous régime sans gluten, SANS vitaminothérapie D associée.

Notre cas STE..., dont la phosphatémie était déjà revenue à la normale après prise de vitamine D, présentait lors de l'institution du régime, une flèche d'hyperphosphatémie.

— L'hypocalcémie disparaît de façon constante (BUCHAN, SLEISENGER, nos cas 3 et 6).

Les phosphatases alcalines reviennent progressivement à la normale (cf. tableau de l'évolution de notre cas 6). La calciurie est toujours la dernière anomalie à se normaliser, seulement après de nombreux mois. Ce fait traduit l'importance des besoins osseux en calcium pour guérir la déminéralisation.

Enfin notons dès maintenant les résultats de dosages d'activité antirachitique plasmatique, avant et après 7 mois de régime sans gluten isolé : nulle avant le traitement, l'activité antirachitique était revenue à la normale au 2^e prélèvement (BORDIER et coll. 1968).

Sur les signes cliniques et radiologiques, l'amélioration est également constante, mais assez lente à apparaître dans les ostéopathies sévères. Il existe d'ailleurs peu d'observations avec signes cliniques importants, n'ayant pas reçu conjointement de la vitamine D. On peut relever le cas 1 de DEBRAY (1968) : chez cette malade, les douleurs osseuses avaient disparu et les stries tendaient à se combler, quand elle a été revue après 5 mois de régime.

Sur les signes histologiques osseux, le régime sans gluten a le même effet que la vitamine D. BORDIER et coll. (1968) en pratiquant des biopsies osseuses répétées, avant et sept mois après la mise au régime sans gluten isolé, constatent une très nette amélioration : diminution importante du volume du tissu ostéoïde et réapparition de fronts de calcification en proportion élevée.

— Associé à la vitaminothérapie D, le régime sans gluten améliore plus rapidement les lésions osseuses. Ce fut le traitement habituellement appliqué : ainsi les cas de BENSON, le cas 2 de DEBRAY, nos cas 1 et 4... Cette association a des effets spectaculaires : disparition des douleurs osseuses en quelques semaines, voire quelques jours, comblement rapide des stries de LOOSER-MILKMAN. Par contre, l'aspect radiologique de déminéralisation osseuse persiste souvent pendant des années (BENSON).

Les signes biologiques présentent la même amélioration que sous régime sans gluten isolé. L'hypocalciurie persiste également très longtemps, souvent au-delà d'un an. Ce fait est constamment signalé.

II -- OSTÉOPOROSSES ET OSTÉOPOROMALACIES

A) LES OSTÉOPOROSSES. Au cours de la maladie cœliaque de l'adulte, une ostéoporose pure, sans processus ostéomalacique associé, paraît rare. En particulier il paraît peu fréquent que ces atteintes ostéoporotiques s'accompagnent de signes cliniques et *il semble exceptionnel qu'elles révèlent la maladie*. Aussi leur étude sera brève dans ce travail centré sur les ostéopathies révélatrices de la maladie.

Certes dans les travaux plus anciens ne comportant pas d'étude histologique osseuse, les ostéoporoses étaient considérées comme fréquentes. Ainsi SALVESEN et BOE, parmi leurs 22 cas comportant un syndrome biologique ostéomalacique et une déminéralisation osseuse radiologique comptent 7 syndromes de LOOSER-MILKMAN ou « rachitisme tardif » et 15 ostéoporoses. En fait l'absence de stries ne permet pas d'écarter le diagnostic d'ostéomalacie : nos cas 1 et 6, sans stries de LOOSER-MILKMAN, avaient un processus ostéomalacique majeur (pur ou associé à une ostéoporose). Ainsi, un examen histologique osseux s'impose avant d'écarter le diagnostic d'ostéomalacie.

NORDIN (1961), d'autre part, affirme que les ostéoporoses sont fréquentes au cours de la maladie cœliaque comme lors des autres stéatorrhées. Ainsi, sur 21 cas de stéatorrhée « dont la plupart sont de type idiopathique », il dénombre sept ostéoporoses et trois ostéomalacies seulement. En 1964, il affirme de nouveau que « 50 % environ des stéatorrhées ont une ostéoporose ». Il décrit l'aspect radiologique de ces ostéoporoses (1961).

Son opinion n'est pas reprise par les autres auteurs. D'ailleurs les ostéopathies sévères, de type ostéoporotique pur, paraissent très rares. Parmi les 87 cas revus, nous n'en relevons qu'une observation : un malade de FAHRLANDER souffrant de fractures costales multiples, et ayant une calcémie normale.

Certes il existe de rares cas se présentant radiologiquement avec une déminéralisation osseuse importante de type ostéoporotique (ainsi notre cas 6) et étiquetés d'abord « ostéoporoses » (cas de BARTEL HEIMER, par exemple). Mais en règle une étude plus approfondie montre qu'il existe des signes biologiques et histologiques d'un processus ostéomalacique associé.

Les signes biologiques (LICHTWITZ et PARLIER) comportent une hypocalcémie et souvent une hypophosphatémie, une fréquente élévation des phosphatases alcalines. Le test à la vitamine D entraîne l'élévation habituelle de la phosphatémie. Les signes histologiques d'ostéomalacie associés à l'ostéoporose ont été retrouvés dans les cas de BARTEL-HEIMER.

En conclusion, un tableau d'ostéoporose typique n'est qu'exceptionnellement révélateur d'une maladie cœliaque.

Les atteintes osseuses latentes peuvent être des ostéoporoses mais elles sont plus rares que les ostéomalacies. BORDIER et coll (1969),

sur 17 biopsies osseuses systématiques trouvent deux cas d'atrophie osseuse contre dix ostéomalacies. GARNER et BALL, par des mesures quantitatives des volumes d'os total et d'os minéralisé, faites sur 10 cas, trouvent une ostéoporose pure seulement ; dans les 9 autres cas, il s'agit d'ostéomalacies ou d'ostéoporoses s'associant à des ostéomalacies.

Ainsi la fréquence de ces atteintes ostéoporotiques latentes semble être de 10 % environ.

Parmi nos 2 cas sans signes cliniques d'atteinte osseuse, nous avons une observation d'ostéoporose pure : Mme LED..., qui a été étudiée de façon systématique au cours de l'hospitalisation motivée pour le traitement de sa maladie cœliaque, avait une déminéralisation osseuse importante, et un syndrome biologique typique d'ostéomalacie (associé à une malabsorption de la vitamine D tritiée). Deux biopsies osseuses, faites à un an d'intervalle, n'ont toujours trouvé qu'une atrophie osseuse sans hyperostéoïdose.

Ces rares observations d'ostéoporoses pures, découvertes lors d'examens systématiques, correspondent, selon GARNER et BALL au premier stade des ostéopathies des malabsorptions, l'ostéomalacie ne survenant que secondairement. Mais la comparaison de nos cas 7 et 8 n'est pas en accord avec cette hypothèse : à durée d'évolution égale (et même plus prolongée pour le cas 8), avec des troubles intestinaux et généraux de gravité identique, et avec un syndrome biologique phosphocalcique de même type, le cas 7 avait d'emblée une ostéoporomalacie, alors que le cas 8 n'a toujours présenté qu'une ostéoporose.

B) LES OSTEOPOROMALACIES.

La fréquence d'un processus ostéoporotique associé aux ostéomalacies est discutée, mais paraît faible.

— Certes il existe de rares cas où l'ostéoporose domine le tableau clinique et radiologique, l'ostéomalacie associée n'étant qu'une découverte d'examen histologique (ainsi des cas de BARTELHEIMER, le cas de MOSS). Dans les cas de HARTLEY, il existait également une ostéoporose sévère (mais attribuée à la corticothérapie prolongée) ; BENSON le signale pour ses deux cas révélés par une ostéopathie.

Il est à signaler d'ailleurs que ces cas se singularisent par la fréquence des fractures succédant à des traumatismes minimes (ainsi les cas de HARTLEY, de BENSON, de MOSS).

— A l'opposé, la fréquence avec laquelle, devant une ostéomalacie, on découvre à l'examen histologique une ostéoporose associée, est discutée. Selon BENSON, un processus ostéoporotique est constamment associé aux ostéomalacies de la maladie cœliaque, les troubles du métabolisme protéique entraînant des anomalies de la matrice osseuse. GARNER et BALL, par leurs mesures quantitatives des différents volumes osseux, trouvent une ostéoporose associée (diminution globale de la masse osseuse) dans 3 cas sur 9 ostéomalacies.

Pour d'autres auteurs, la fréquence est plus faible : ainsi, BORDIER et coll. (1969) ne trouvent une ostéoporose associée que dans un de leurs 10 cas d'ostéomalacie.

Parmi nos 8 cas, un processus ostéoporotique associé a été noté dans deux observations (cas 6 et 7), mais il en était sans doute de même pour nos cas 1 et 2, d'après la description des lésions.

Le plus souvent cette atrophie associée du tissu osseux ne modifie pas le tableau biologique. Cependant dans notre cas 7, dont le syndrome biologique statique était de type ostéomalacique, les épreuves d'hypercalciurie provoquée n'ont pas montré de rétention franchement anormale du calcium injecté ; ce fait est peut-être la traduction de l'ostéoporose associée.

CHAPITRE V

TROUBLES PARATHYROIDIENS

Des troubles parathyroïdiens peuvent être mis en évidence dans tous les cas d'ostéopathies sévères compliquant la maladie cœliaque de l'adulte. Le plus souvent, il s'agit d'un hyperparathyroïdisme secondaire, que nous étudierons brièvement car il pose peu de problèmes pathogéniques ; à l'opposé il peut s'agir d'un hypoparathyroïdisme fonctionnel, d'un type particulier, dont l'étude sera plus détaillée.

L'hyperparathyroïdisme secondaire

La survenue d'un hyperfonctionnement parathyroïdien au cours des ostéomalacies est connue depuis longtemps. Dès 1907, ERDHEIM a constaté dans certains de ces cas l'existence d'une hyperplasie parathyroïdienne. Cet hyperparathyroïdisme secondaire bien étudié par ALBRIGHT et REIFENSTEIN, est très fréquent au cours des ostéomalacies de la maladie cœliaque de l'adulte.

I -- DES ARGUMENTS BIOLOGIQUES, RADIOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES

montrent qu'il survient dans la grande majorité des cas.

A) SIGNES BIOLOGIQUES.

Une hypophosphatémie est très fréquente : nous l'avons retrouvée dans 37 sur 48 cas d'ostéomalacies (77,6 %) ; cependant une carence phosphatée par malabsorption intestinale intervient sans doute aussi dans cette hypophosphatémie.

La mesure de la clearance phosphorée, ou des autres tests explorant la réabsorption tubulaire rénale du phosphate est un témoin fidèle de la fonction parathyroïdienne. La sécrétion excessive de parathormone abaisse cette réabsorption. Ce fait, constaté avec une très grande fréquence dans l'ensemble des ostéomalacies (VIGNON trouve une clearance phosphorée élevée dans ses 9 cas étudiés) se retrouve dans le cas de la maladie cœliaque de l'adulte : NORDIN (1961) le constate dans la plupart de ses cas.

L'élévation de l'hydroxyprolinurie, (retrouvée dans nos 2 cas étudiés 4 et 6) serait un témoin de l'hyperparathyroïdisme secondaire (ARNSTEIN et coll.). Elle est très fréquemment constatée : dans les 8 cas de maladie cœliaque de CRABBE et ISSELBACHER, dans 3 cas avec ostéomalacie, de KOWLESSAR et coll.

Les bilans calciques sont parfois positifs au cours des ostéomalacies de la maladie cœliaque (cas de NASSIM 1959, de BARTHELHEIMER) et l'absorption calcique mesurée par des tests isotopiques peut être normale (cas de JAWORSKI, notre cas 5). Ce fait paradoxal est en général interprété comme le témoin de l'hyperparathyroïdisme secondaire. Mais il faut noter que le cas 2 de DAVIES (hyperparathyroïdisme « tertiaire ») avait un bilan franchement négatif malgré une calciurie très basse.

B) SIGNES RADIOLOGIQUES.

Des signes radiologiques discrets d'hyperparathyroïdisme sont très fréquemment notés, sous forme d'images de résorption sous périostée au niveau des corticales des 2^e phalanges et des « houppes » des phalanges distales (sur un nombre très variable de doigts). Ceci a été noté dans 5 des 17 cas d'ostéomalacies par malabsorption, étudiés par STEINBACH et NOETZLI. Il faut noter par ailleurs que dans 16 de ces 17 cas, les radiographies montraient une déminéralisation diffuse.

C) SIGNES HISTOLOGIQUES.

Très fréquemment notés, ils témoignent de l'hyper-résorption osseuse. Le meilleur signe est *la résorption périostéocytaire accrue*, sur l'os non décalcifié ; elle est plus constamment retrouvée que l'hyper-résorption ostéoclastique (MIRAVET et coll. 1967 B). Dans tous nos cas ostéomalaciques, suspects d'hyperparathyroïdie, où cette résorption périostéocytaire a été recherchée, elle a été constamment retrouvée. Elle s'associe à une fibrose médullaire importante.

II --. HYPERPARATHYROIDISME RESPONSABLE DE LÉSIONS OSSEUSES SÉVÈRES

Dans certains cas, les lésions d'hyperparathyroïdie sont au premier plan (ainsi les cas de DAVIES et coll., de BARTELHEIMER et KUHLENCORDT, de BURKHOLDER et coll., de VON STEIGER) et peuvent faire errer le diagnostic. En effet ces cas ne comportent souvent que peu ou pas de diarrhée : ceci a permis aux lésions osseuses de se constituer avant que la maladie intestinale ne soit reconnue.

Dans ces cas, la calcémie est subnormale ou normale, mais non élevée. Le seul cas comportant une hypercalcémie (cas n° 2 de DAVIES) était un hyperparathyroïdisme « tertiaire », c'est-à-dire en rapport avec une tumeur parathyroïdienne hypersécrétante. Ce fait est connu : au cours des hyperparathyroïdismes réactionnels, une hypercalcémie n'apparaît qu'en cas de constitution d'un adénome parathyroïdien (LICHTWITZ et PARLIER).

Dans tous les cas, il n'a jamais été constaté d'hypercalciurie, mais au contraire le plus souvent une *calciurie très abaissée*.

Les signes radiologiques sont au premier plan. A une déminéralisation osseuse très importante, s'ajoutent des images d'érosion des corticales, s'étendant aux os longs. Au maximum des images géodiques volumineuses, par lésions fibrokystiques sont observées ; elles siègent en règle sur les os longs (ainsi les cas de VON STEIGER, de BURKHOLDER et coll.).

Tantôt il s'y associe des stries de LOOSER-MILKMAN. On peut alors évoquer, en l'absence de troubles digestifs patents un hyperparathyroïdisme à forme ostéomalacique (de SEZE et coll., 1958), où manque souvent l'hypercalcémie (elle n'apparaît que sous vitamine D.).

Tantôt il n'y a pas de stries (ainsi le cas de BURKHOLDER le cas 2 de DAVIES), et un hyperparathyroïdisme primaire est parfois envisagé. Il faut donc penser systématiquement à une malabsorption intestinale devant toute hyperparathyroïdie, le seul signe d'appel pouvant être l'hypocalciurie.

Le traitement le plus souvent appliqué dans ces cas a été la vitaminothérapie D à doses très élevées, il a entraîné le plus souvent la guérison des lésions radiologiques. Dans le cas de DAVIES, l'ablation des deux adénomes parathyroïdiens a été nécessaire pour faire disparaître les signes biologiques et radiologiques d'hyperparathyroïdie. Il est bien évident qu'actuellement le régime sans gluten (comme dans le cas de BURKHOLDER) ajoute ses effets à la vitaminothérapie pour accélérer la guérison des lésions.

III -- NATURE ET PATHOGÉNIE

Le caractère purement fonctionnel de l'hyperparathyroïdie est démontré par l'élévation franche de la posphatémie sous perfusion calcique (équivalent du test de HOWARD), observé par exemple dans nos deux cas étudiés, ou le retour à la normale de l'index d'excrétion phosphoré rénal lors de cette hypercalcémie provoquée (NORDIN, 1961).

La cause déclenchante de la réaction hyperparathyroïdienne est l'*hypocalcémie* frappant la fraction ionisée du calcium plasmatique (PATT et LUCKHARDT). C'est essentiellement en corrigeant l'hypocalcémie que la vitamine D arrêtera la sécrétion accrue de parathormone, puis permettra la guérison des lésions osseuses.

Cet hyperparathyroïdisme secondaire a une grande importance au cours des ostéopathies de la maladie cœliaque. En effet, sans avoir le rôle capital que lui attribuaient SALVESEN et BOE dans la production des lésions osseuses, il constitue *un facteur aggravant*, comme il sera dit à l'étude de la pathogénie des atteintes osseuses.

Hypoparathyroïdisme fonctionnel

Plus rarement qu'un hyperparathyroïdisme, on observe au cours de la maladie cœliaque de l'adulte une insuffisance parathyroïdienne dont le tableau biologique est particulier, et qui peut s'associer, elle aussi, à une ostéomalacie. Sa nature fonctionnelle paraît certaine, mais son origine reste encore imprécise. Sur nos 8 malades, le cas DEB... en constitue un exemple typique.

I -- TABLEAU CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

C'est devant *une phosphatémie normale ou élevée* que cet hypoparathyroïdisme est envisagé. Pour l'affirmer, il faut être certain que le malade n'a pas reçu auparavant de vitamine D, fait qui peut être difficile à retrouver (ce fut le cas pour notre malade STE...), et qu'il n'existe pas évidemment d'atteinte rénale associée.

Déjà BENNETT et coll. (1932) envisagent une insuffisance parathyroïdienne pour leurs 5 cas (sur 15 cas avec lésions osseuses) avec phosphatémie supérieure à 50 mg %₀. La statistique récente de COOKE et coll. (1963) montre la faible fréquence (10 %) de cette normo — ou hyperphosphatémie (5 sur 50 cas) sur l'ensemble des cas de maladie cœliaque de l'adulte.

La distinction faite par SALVESEN et BOE, si elle a été longtemps acceptée, appelle des remarques.

Ces auteurs, sur leurs 85 cas de maladie cœliaque, comptent 40 cas (46 %) avec un syndrome biologique ($\text{Ca} \times \text{P} < 2\,700$) compatible avec le développement d'une ostéomalacie. Or 22 seulement ont les signes radiologiques d'une atteinte osseuse, tous ces cas ayant une hypophosphatémie interprétée comme le témoin d'un hyperparathyroïdisme secondaire. Tous les autres (après exclusion de 5 cas discutables) n'ont pas d'atteinte osseuse radiologique ; ils ont tous une phosphatémie normale. L'hypocalcémie souvent importante, se complique de tétanie dans 7 de ces 13 cas. Il s'agit pour ces auteurs de cas d'insuffisance parathyroïdienne, celle-ci protégeant l'os de toute destruction. Deux *remarques* nous permettront de modifier ce schéma :

1) *Une ostéomalacie associée* est possible.

L'absence de biopsie osseuse dans le travail de SALVESEN et BOE explique la schématisation faite. En fait, à la lumière des études de ROSS et coll., de BORDIER et coll. (1968), on est tenté de penser que certains au moins de leurs 13 cas devaient avoir des lésions osseuses.

En effet une ostéomalacie peut s'associer à une insuffisance parathyroïdienne au cours de la maladie cœliaque. Sur 49 cas d'ostéomalacies au cours de la maladie cœliaque de l'adulte, nous avons relevé

11 observations (= 22,4 %) où la phosphatémie était normale (≥ 30 mg %) ou élevée.

Tantôt l'ostéomalacie est évidente sur la présence de stries de Looser-Milkman : ainsi le cas de MOSS et coll., le cas n° 2 de KLOTZ et coll. (1966), un cas (n° 6) de BENSON et coll., le cas n° 2 de DEBRAY et coll. (1968). Ailleurs il existe seulement une déminéralisation osseuse importante, et l'ostéomalacie est attestée par l'examen histologique osseux : ainsi notre cas DEB...

La possibilité de ces ostéomalacies va contre la théorie de SALVESEN et BOE. Mais elle est soutenue par des données expérimentales : ainsi BURKHARDT et JOWSEY ont montré la possibilité d'une ostéomalacie chez le chien parathyroïdectomisé.

2) *Une tétanie cliniquement évidente n'est pas constante* (en particulier dans les cas avec ostéomalacie).

Elle manque ainsi dans le cas de MOSS et coll., de DEBRAY et coll., de BENSON et coll. ; de même dans notre cas DEB... malgré une hypocalcémie très importante (59 mg %). C'est dire qu'elle doit être recherchée systématiquement par l'électromyogramme. Dans notre cas, seul cet examen retrouva des signes de tétanie. Dans les autres cas, le résultat de cet examen n'est pas précisé.

En conclusion, le tableau clinique se résume à une tétanie fréquente et une atteinte osseuse plus rare, isolées ou associées. Le tableau biologique comporte :

1) Une hypocalcémie, le plus souvent importante, mais parfois modérée. Le dosage du calcium ionisé (abaissé dans notre cas DEB...) est beaucoup plus intéressant que la calcémie globale, mais cet examen se heurte à de grandes difficultés (PAUPE et SAINT-MARTIN).

2) L'examen essentiel est la mesure de *la clearance du phosphore*. Témoin fidèle de l'activité parathyroïdienne (après élimination d'une atteinte rénale), cet examen nécessite une technique rigoureuse : diurèse suffisante (1,5 ml/min.) assurée pendant les 3 heures de l'épreuve (LIEVRE et CAMUS, 1961). Son abaissement franc témoigne d'une insuffisance parathyroïdienne : ainsi notre cas DEB..., le cas de KLOTZ et coll. (1966). De même signification est l'élévation du taux de réabsorption tubulaire du phosphore (T.R.P.) constatée par MOSS et coll. par JACKSON.

3) D'autres tests pour apprécier la réponse parathyroïdienne ont été proposés, mais on manque de données suffisantes à leur sujet. Ainsi le test d'hypocalcémie provoquée par perfusion d'E.D.T.A. disodique (KLOTZ, 1966) n'a pas encore été appliqué à des cas non traités. L'épreuve au phytate de sodium n'a pas donné dans les 2 cas de FOURMAN et HAAPANEN, de résultats significatifs.

4) Parmi les autres examens :

— Une ostéomalacie associée explique la fréquence des cas avec phosphatases alcalines élevées (comme dans notre cas 1) ;

- Par contre l'absence d'hyperabsorption osseuse doit être prouvée par une hydroxyprolinurie et une citrémie normales : pour notre malade dont la biopsie osseuse a montré l'absence de résorption osseuse, la citrémie était normale.
- Enfin la magnésémie sérique est souvent abaissée. Mais elle peut être normale (comme dans notre cas) alors qu'il existe une importante carence magnésienne (FOURMAN, 1962).

II -- NATURE DE L'INSUFFISANCE PARATHYROIDIENNE

A) UNE ATTEINTE ORGANIQUE, LÉSIONNELLE, des parathyroïdes peut être éliminée. En effet, le trouble disparaît de façon définitive par la guérison de la maladie cœliaque : ainsi notre cas DEB..., le cas de MOSS, les cas de FOURMAN et HAAPANEN. On peut ainsi parler, avec ARNSTEIN et coll., d'un « hypoparathyroïdisme fonctionnel ».

B) UNE INSUFFISANCE SÉCRÉTOIRE PARATHYROIDIENNE a été longtemps envisagée pour expliquer ce trouble fonctionnel.

SALVESEN et BOE rapprochent cette hypoparathyroïdie de l'insuffisance surrénale, fréquente au cours de la maladie cœliaque. Ils pensent que l'absence de réponse parathyroïdienne à l'hypocalcémie provient de la malabsorption d'une substance nécessaire à leur fonctionnement.

JACKSON, rapportant un cas qui développa secondairement une insuffisance antehypophysaire, rapproche lui aussi l'insuffisance parathyroïdienne des autres insuffisances glandulaires.

Le caractère fonctionnel de l'insuffisance surrénale a été prouvé par MICKERSON : il a montré qu'elle était secondaire à une insuffisance antehypophysaire, très fréquente au cours de la maladie cœliaque, le test de THORN étant démonstratif (cf. notre cas STE...).

Mais on ne peut en rapprocher l'hypoparathyroïdie, puisque la parathyroïde n'est pas sous la dépendance de l'hypophyse. Ainsi, dans notre cas DEB..., dont l'insuffisance parathyroïdienne est évidente, l'élimination des corticostéroïdes urinaires est normale.

Pour KLOTZ, il s'agit d'un « surmenage » des parathyroïdes, qui ne peuvent plus répondre au travail intense et prolongé qui leur est demandé. Après avoir décrit cet état avec BOUVRY en 1956, en dehors de la maladie cœliaque, il en rapporte plusieurs cas au cours de cette maladie (KLOTZ et coll., 1958, 1966). Mais il faut reconnaître que l'on n'a jamais décrit au cours de la maladie cœliaque la succession d'une hyper puis d'une hypoparathyroïdie.

Mais surtout l'argument majeur contre une insuffisance de sécrétion de parathormone est l'absence de réponse aux injections de parathormone, alors que cette réponse est au contraire exagérée au cours des hypoparathyroïdies véritables (EVANSON).

C) UNE RESISTANCE A L'ACTION DE LA PARATHORMONE paraît ainsi correspondre à la réalité des faits.

1. — *L'insensibilité à la parathormone.*

L'absence de réponse aux injections de parathormone constitue l'élément le plus caractéristique de cet hypoparathyroïdisme. L'absence de toute modification des troubles phosphocalciques après administration d'extraits parathyroïdiens, est retrouvée dans tous les cas récents (JACKSON, FOURMAN et HAAPANEV, MOSS, EVANSON).

La méthode habituellement employée est le test d'ELLSWORTH-HOWARD étudiant l'excrétion phosphatée urinaire après perfusion de 200 unités de parathormone. Chez le sujet normal, l'augmentation de la phosphaturie des 24 heures est d'environ 100 %, chez l'hypoparathyroïdien, elle est de 200 à 600 % ; dans ces cas d'insuffisance parathyroïdienne au cours des maladies cœliaques, la phosphaturie n'est pas modifiée.

EVANSON a fait une étude précise, par une perfusion de 1 U/kg/heure pendant 10 heures. Dans les cas de maladie cœliaque étudiés, la phosphaturie et la phosphatémie ne sont pas modifiées. De plus, si la calcémie initiale est au-dessous de 75 mg %, elle ne s'élève pas.

Ainsi ces hypoparathyroïdies de la maladie cœliaque se rapprochent par ce caractère du syndrome décrit par ALBRIGHT sous le nom de pseudohypoparathyroïdisme. Mais aucun de ces cas de maladie cœliaque ne comporte d'autres signes de ce syndrome, qui par ailleurs ne comporte jamais d'ostéomalacie.

Cette non-réponse à la parathormone n'est pas particulière à la maladie cœliaque : elle se rencontre aussi dans les cas d'insuffisances parathyroïdiennes des ostéodystrophies rénales (STANBURY), des stéatorrhées d'autres origines (BERNSTEIN, EVANSON), et de certains cas de rachitisme commun par déficit en vitamine D (STEENDIJK). Par contre dans leurs cas d'ostéomalacies d'apport avec phosphatémie normale, de SEZE et coll. (1962) obtiennent par le test d'ELLSWORTH-HOWARD une réaction typique d'hypoparathyroïdisme vrai.

Ainsi chez l'adulte ce trouble paraît particulier aux insuffisances parathyroïdiennes des néphropathies chroniques et des stéatorrhées.

2. — *Cette résistance à l'action de la parathormone* ne peut être prouvée de façon formelle que par la mise en évidence d'un taux élevé de parathormone circulante. Mais ce dosage, possible actuellement par des méthodes immunologiques telles que celle de BERSON et YALLOW, n'a pas à notre connaissance été appliqué dans des cas de maladie cœliaque.

On peut cependant tenter un rapprochement avec un cas d'ARNS-TEIN et coll. concernant une ostéomalacie de cause inconnue avec hypoparathyroïdisme fonctionnel, où le taux de parathormone circulante était élevé. Le résultat était le même dans les 3 cas de pseudohypoparathy-

roïdisme familial étudiés par LEE et coll. (1968) ; bien qu'il s'agisse d'une affection différente, nous avons vu que le tableau biologique parathyroïdien était semblable. Enfin au cours des insuffisances rénales chroniques avec hypocalcémie, BERSON et YALLOW trouvent des taux de parathormone très élevés.

Dans le cas de la maladie cœliaque, la résistance à l'action de la parathormone est attribuée à la carence en vitamine D et/ou en magnésium selon les auteurs.

1) *La carence en vitamine D :*

Expérimentalement, il est prouvé qu'un déficit *total* en vitamine D inhibe l'action de la parathormone sur le tissu osseux, et peut-être sur le rein.

A la suite des premières expériences de HARRISON et coll. (1958), RASMUSSEN et coll. (1963) montrent que les rats carencés en vitamine D perdent l'effet de mobilisation du calcium osseux sous l'action de la parathormone. Cette action peut être rétablie par de petites doses de vitamine D. La vitamine D est nécessaire à l'action de la parathormone sur la mobilisation osseuse du calcium et du phosphate, mais non pour son action sur le tubule rénal (ARNAUD et coll.). En utilisant l'actinomycine, qui inhibe l'action de la vitamine D, RASMUSSEN et coll. (1964) tirent les mêmes conclusions. Par contre, HARRISON et HARRISON (1964) pensent que l'action rénale de la parathormone dépend aussi de la vitamine D.

DE LUCA (1967) pense que les expériences, telles celles de TOVERUD chez le rat, de NEY et coll. chez le chien obtenant une réponse normale à la parathormone chez l'animal carencé en vitamine D, sont sans valeur car la carence vitaminique n'était pas totale dans ces cas.

En pathologie humaine, en dehors de la maladie cœliaque, dans les hypoparathyroïdismes fonctionnels des ostéodystrophies rénales (STANBURY), du rachitisme commun par carence en vitamine D (STEENDIJK), de certaines stéatorrhées d'autre origine (BERNSTEIN), une normalisation de la calcémie et une sensibilité normale à la parathormone sont obtenues par la vitaminothérapie D.

Au cours de la maladie cœliaque, des doses faibles de vitamine D sont sans effet (FOURMAN et HAAPANEN) ; des doses fortes normalisent (KLOTZ et coll. l. 958) ou non (KLOTZ et coll., 1966 — MOSS et coll.) le syndrome biologique phosphocalcique.

Pourtant un déficit majeur en vitamine D paraît probable dans ces cas : dans trois cas de maladie cœliaque de l'adulte avec tétanie, THOMPSON et coll. (1967) ne détectent dans le sérum aucune activité antirachitique.

Ainsi la carence en vitamine D intervient, mais elle n'est peut-être pas seule en cause.

2) La carence en magnésium.

Le déficit en magnésium est très fréquent au cours de la maladie cœliaque : 42 % des 24 cas de BOOTH et coll. (1963) ont une hypomagnésémie. La plupart ont une hypocalcémie et une tétanie. De même, 3 de nos cinq cas où le dosage a été pratiqué ont une hypomagnésémie. De plus, FOURMAN (1962) a montré, en étudiant le degré de rétention après perfusion magnésinée, qu'une carence sévère en magnésium est possible au cours des stéatorrhées, même avec une magnésémie normale.

Au cours de malabsorptions autres que la maladie cœliaque, il a été montré qu'une hypomagnésémie s'accompagne secondairement d'une hypocalcémie, qui se corrige en même temps que l'hypomagnésémie par administration isolée de sels de magnésium (PETERSEN, HEATON et FOURMAN, FRIEDMAN et coll.). Par l'étude des bilans, HEATON et FOURMAN montrent que la correction de l'hypocalcémie provient, non d'une augmentation de l'absorption calcique (les bilans calciques restent négatifs) mais d'une libération du calcium osseux grâce à la correction de l'hypomagnésémie. FOURMAN pense ainsi que la carence magnésinée est responsable de la non réceptivité à la parathormone au cours des stéatorrhées.

Et en effet, KLOTZ et coll. (1966) décrivent un cas de maladie cœliaque de l'adulte avec hypocalcémie sévère et normophosphatémie. La vitamine D, à très fortes doses, ne modifie pas la calcémie. Par contre la correction de l'hypomagnésémie par des perfusions de chlorure de magnésium, sans autre thérapeutique, ramène la calcémie à la normale dès le 11^e jour. Ultérieurement l'étude nécropsique montre que les parathyroïdes ne sont pas hypoplasiques, mais au contraire en hyperplasie relative.

Il est difficile de savoir quelle carence intervient de façon prédominante dans l'hypoparathyroïdisme de la maladie cœliaque. Mais dans tous les cas, *la guérison de la maladie fait disparaître ce trouble* et fait réapparaître une réponse normale à la parathormone. Il en est ainsi dans tous les cas cités où un régime sans gluten a été appliqué et s'est montré efficace. (MOSS et coll., FOURMAN et HAAPANEN...). Dans notre cas l'élévation progressive de la clearance phosphorée est très démonstrative. Il est permis de penser que le rétablissement d'une absorption normale de la vitamine D et du magnésium en particulier intervient de façon prépondérante.

CHAPITRE VI

PATHOGÉNIE DES OSTÉOPATHIES DE LA MALADIE CŒLIAQUE DE L'ADULTE

Le type habituel des ostéopathies de la maladie cœliaque étant une ostéomalacie, ce sont les causes de ce *DEFAUT DE LA MINÉRALISATION DE L'OS NOUVEAU* qu'il faut préciser.

Il est admis actuellement que le produit plasmatique ($\text{Ca} \times \text{P}$) conditionne la minéralisation de l'os nouveau (NORDIN et SMITH, 1967). Son abaissement au-dessous d'un taux critique par diminution de l'un ou l'autre facteur — ou des deux — est responsable, selon le stade de la croissance osseuse, de rachitisme ou d'ostéomalacie. Au cours de la maladie cœliaque, de nombreux facteurs tendent à intervenir dans l'abaissement de ce produit, mais le rôle capital revient à la carence en vitamine D et à un défaut d'activité de cette vitamine.

Carence et défaut d'activité de la vitamine D

I -- LA CARENCE EN VITAMINE D

Son existence a été démontrée, mais nous verrons plus loin qu'elle n'est pas constante.

A) DEUX PREUVES d'un déficit en vitamine D sont démonstratives.

1) Les dosages d'activité vitaminique D (action antirachitique) plasmatique ont été faits dans plusieurs cas. THOMPSON, NEALE, BOOTH et coll. (1967), chez trois malades atteints de maladie cœliaque, avec hypocalcémie responsable de tétanie, ne détectent aucune activité vitaminique plasmatique. BORDIER, BOOTH et coll (1968) font les mêmes constatations dans trois cas avec ostéomalacie.

Une carence en vitamine D paraît ainsi démontrée puisque des études expérimentales (telles celles citées par HADDOCK et coll.) montrent que la concentration sanguine de vitamine D reflète le pool total de la vitamine.

2) La guérison habituelle des troubles osseux par l'apport de vitamine D (à condition de doses suffisantes) est une autre preuve de cette

carence. Ce fait, souligné à propos de l'évolution sous traitement, rapproche les ostéomalacies de la maladie cœliaque, des ostéopathies carentielles vitaminoprives, dont le traitement est la vitamine D.

B) CAUSES.

1) La malabsorption de la vitamine D.

a) Preuves :

— Une *preuve indirecte* en est apportée par un cas de THOMAS et coll., où l'activité antirachitique plasmatique est restée abaissée malgré une vitaminothérapie D orale à doses élevées.

Un autre argument indirect est apporté par les constatations de BORDIER et coll. (1968). Le régime sans gluten, en guérissant les lésions épithéliales intestinales permet la réapparition de fonctions d'absorption normales. Or, appliqué de façon isolée, sans vitaminothérapie D associée, il a fait apparaître une activité antirachitique normale dans le plasma de 3 cas qui avaient auparavant une activité antirachitique nulle.

— Cette malabsorption est *prouvée de façon directe* actuellement par un test isotopique.

Test d'absorption de la vitamine D₃ — H³ —

Après les travaux de NORMAN et DE LUCA (1963), puis de SCHACHTER, FINKELSTEIN et KOWARSKI (1964), sur la préparation de la vitamine D₃ marquée au tritium H³, et sur l'étude de son absorption chez l'animal, THOMPSON et coll. (1966) étudient pour la première fois l'absorption de la vitamine D₃ — H³ chez l'homme (sujets normaux et malabsorptions de causes diverses). En France, Mme MIRAVET a repris cette méthode, qu'elle a appliquée à l'étude de nos cas en particulier. Les résultats concernant 3 (cas 4, 5 et 8) de nos 5 cas testés ont déjà été publiés dans une étude portant sur 16 ostéomalacies de causes diverses (MIRAVET et coll., 1967 A).

Ce test d'absorption de la vitamine D₃ tritiée comporte, après prise orale de la dose de D₃ — H³, la mesure de la radioactivité fécale (selles de 3 ou 6 jours) et de la courbe de radioactivité plasmatique.

Dans nos 5 cas testés (cas 1, 4, 5, 7 et 8), une malabsorption est constante — THOMPSON et coll. trouvent également dans leurs 5 cas de maladie cœliaque, une diminution de l'absorption.

Cette malabsorption est proportionnelle à la stéatorrhée. THOMPSON trouve dans ses cas une corrélation inverse, statistiquement significative, entre le pourcentage d'absorption de la vitamine D₃ — H³ et l'importance de la stéatorrhée (dosage pondéral). Mme MIRAVET a retrouvé cette corrélation pour l'ensemble de tous les cas de maladie cœliaque qu'elle a étudiés, (communication personnelle), dont nos 5 cas.

Une malabsorption de la vitamine D a été retrouvée dans des stéatorrhées d'autres origines, par ces différents auteurs ; Mme MIRA-

VET a retrouvé (contrairement à THOMPSON) la même corrélation, dans tous les cas, entre la malabsorption vitaminique et la stéatorrhée.

Cette relation entre la stéatorrhée et la malabsorption de la vitamine D, au cours de la maladie cœliaque de l'adulte, est en accord avec les données expérimentales obtenues par THOMPSON et coll. (1969) sur l'étude de l'absorption de la vitamine D chez le rat. Par cathétérisme des lymphatiques intestinaux, puis administration intraduodénale de vitamine D marquée, avec ou sans adjonction de micelles « mêlées » (mixed) (= sels biliaires, monoglycérides et acides gras), ils constatent que cet apport lipidique augmente de façon significative l'absorption de la vitamine D. La quantité de vitamine D apparaissant dans la lymphe est en relation linéaire avec le taux de triglycérides absorbés, présents dans le liquide lymphatique. Donc l'absorption de la vitamine D est sous la dépendance de l'absorption des lipides (sous forme micellaire).

Mais nous avons vu qu'il existe des cas avec ostéomalacie sans stéatorrhée. Or un de ces cas (notre cas 1, dont le chiffre des graisses fécales n'est pas franchement pathologique) avait une malabsorption de la vitamine D³ — H³. Certes nous rappellerons que dans nos cas sans stéatorrhée au dosage pondéral, les méthodes isotopiques ont mis en évidence une discrète malabsorption des graisses. Mais nous pensons qu'une malabsorption de la vitamine D est possible sans stéatorrhée franche.

En effet, comme nous l'avons vu, STEWART et coll. ont montré que les cas de maladie cœliaque sans stéatorrhée correspondaient à des atteintes limitées au grêle proximal. L'absence de stéatorrhée est expliquée dans ces cas par le rôle de l'iléon, qui supplée le jéjunum déficient en absorbant les graisses (BOOTH, 1961). Nous avons dit qu'il en était sans doute ainsi pour nos cas, de même que pour le cas de MOSS.

Certes le siège de l'absorption de la vitamine D est encore mal connu chez l'homme. Mais SCHACHTER et coll. (1964) ont montré par des expériences d'anses isolées chez le rat, que son absorption est essentiellement jéjunale. Si, chez l'homme, l'absorption est *exclusivement jéjunale*, l'iléon ne pourra suppléer un jéjunum ayant perdu ses fonctions d'absorption.

On peut ainsi penser que les résultats de notre cas 1 (ostéomalacie sans stéatorrhée franche, avec iléon fonctionnellement normal, et malabsorption de la vitamine D₃) sont un argument en faveur d'une absorption exclusivement jéjunale de la vitamine D.

Ce fait est d'ailleurs plausible : les autres stérols, le cholestérol en particulier (BORGSTROM, 1960) sont essentiellement absorbés par le jéjunum.

b) Mais la malabsorption de la vitamine D ne peut être le seul facteur responsable des troubles osseux de la maladie cœliaque : elle existe aussi au cours des stéatorrhées pancréatiques, alors que les ostéopathies d'origine pancréatique sont exceptionnelles.

De fait, THOMPSON et coll. (1966) trouvent dans 3 cas de stéatorrhées pancréatiques, avec biopsie jéjunale normale, une malabsorption de la vitamine D₃ — H³.

Pourtant les troubles phosphocalciques sont très rares au cours des maladies pancréatiques chroniques, comme le montrent les études d'ensemble d'EVANS et WOLLAEGER, portant sur 77 cas de stéatorrhée souvent importante : l'hypocalcémie est très rare (9 % de leurs cas), il n'y a pas de tétanie, pas d'ostéomalacie. De même, l'étude de cas de pancréatectomie totale montre en règle des constantes phosphocalciques (dosages sanguins et souvent bilans) et des radiographies osseuses normales (WHITFIELD et coll., DIXON et coll., RICKETTS et coll., HOWARD et JORDAN, FEATHER et KUHN).

Nous n'avons ainsi retrouvé dans la littérature que deux cas indiscutables d'ostéomalacies compliquant des stéatorrhées pancréatiques sans atrophie villositaire et sans atteinte biliaire associées : le cas de HOFFBRAND, le malade cité par THOMPSON et coll. (1966).

Nous verrons que cette différence de fréquence peut recevoir une explication.

2) *Un déficit en vitamine D endogène* est nécessairement associé à la malabsorption de la vitamine D₃, pour expliquer la carence vitaminique D.

a) Un défaut d'ensoleillement ne peut suffire à l'expliquer. Deux raisons permettent de l'affirmer :

— Certains cas n'ont pas souffert d'anhélie : ainsi notre malade POU..., dont la profession (horticultrice) est le garant d'une bonne exposition solaire.

— Au cours de la sprue tropicale, une carence vitaminique D est reconnue actuellement comme fréquente. Elle a été prouvée dans certains cas de HADDOCK et coll., avec hypocalcémie, par une activité anti-rachitique plasmatique non détectable (29 de leurs 53 cas avaient une hypocalcémie).

b) Par contre, une malabsorption des stérols précurseurs de la vitamine D endogène, et surtout un trouble de leur transformation au niveau de la cellule intestinale pathologique constitue une hypothèse plausible (en particulier un trouble de la deshydrogénation du cholestérol). On sait par ailleurs le rôle majeur des cellules de la muqueuse intestinale dans la synthèse endogène du cholestérol (DIETSCHY et SIPERSTEIN).

II -- DÉFAUT D'ACTIVITÉ DE LA VITAMINE D

Cet élément apparaît d'une importance capitale au cours de la maladie cœliaque. Il concerne l'action de la vitamine D sur l'absorption du calcium et du phosphore.

A) *Plusieurs faits* suggèrent l'existence de ce trouble.

Nous avons vu la fréquence d'une relative *vitamino-résistance*, prouvée par la persistance d'une hypocalcémie après administration parentérale de vitamine D.

Des dosages biologiques le confirment : dans certains cas avec hypocalcémie, on a trouvé une activité vitaminique plasmatique normale (THOMAS et coll., BORDIER et coll. 1969). Dans un cas de THOMAS, une hypocalcémie se développa sous vitaminothérapie malgré une activité antirachitique sérique élevée (7^u/cc).

B) La responsabilité semble pouvoir en être attribuée à l'*atteinte des cellules épithéliales intestinales*.

Le destin métabolique de la vitamine D dans l'organisme est maintenant précisé (DE LUCA, 1967). Après son absorption intestinale, elle est amenée, par voie lymphatique, au foie. Elle est retrouvée, quelques heures plus tard, essentiellement dans les cellules de la muqueuse intestinale et dans le tissu osseux, sous sa forme biologiquement active, le 25—OH cholécalfcérol (le pic IV de DE LUCA, en étude chromatographique). Ce fait explique le temps de latence avant l'apparition de son action, lorsque la vitamine D est injectée par voie intraveineuse.

Son mode d'action sur l'absorption du calcium et du phosphate est très particulier. Ce fait est apparu lorsque l'inhibition de son action sur le transport actif du calcium par l'intestin a été obtenue par l'actinomycine D, antibiotique qui bloque la synthèse d'ARN messager induite par un ADN (ZULL et coll., NORMAN, 1966). A la suite des travaux de WASSERMAN (1966), on admet que la vitamine D agit au niveau de la transcription d'un ADN spécifique à l'ARN messager, lequel induit la synthèse d'une — ou de plusieurs — protéines vectrices : celle(s)-ci assure(nt) le transport du calcium ; le mécanisme paraît semblable pour le phosphate (SCHACHTER, 1967). Le transport actif du calcium et du phosphate est dirigé de la face muqueuse à la face séreuse de la cellule intestinale, jusqu'à la circulation.

Au cours de la maladie coéliqua, les lésions des cellules épithéliales intestinales entraînent des déficits importants des enzymes intracellulaires (SPIRO et coll., BOGNEL J.-C. et coll.). On peut penser ainsi que l'atteinte cellulaire entraîne des troubles qui ne se limitent pas aux fonctions simples d'absorption. Deux hypothèses peuvent être émises, pour expliquer le défaut d'action de la vitamine D.

Le lieu de transformation de la vitamine D en son métabolite actif, le 25 — OH — cholécalfcérol n'est pas encore connu, mais il est possible qu'il se situe dans la cellule intestinale. On peut émettre l'hypothèse que la cellule intestinale pathologique ne pourra plus assurer cette transformation.

Mais il est plus satisfaisant d'envisager un *défaut de synthèse de cette — ou de ces protéines vectrices* assurant le transport du calcium et du phosphore.

C) Le rôle de l'atteinte cellulaire épithéliale intestinale dans le défaut d'activité de la vitamine D est prouvé par des résultats thérapeutiques : *la disparition de la vitaminorésistance par le seul régime sans gluten*, comme nous l'avons vu plus haut.

Ce régime entraîne une amélioration rapide des tests d'absorption simples. Il doit en être ainsi pour l'ensemble des fonctions d'absorption de cette cellule, et donc pour la synthèse de ces protéines vectrices. Pour conclure, remarquons que ce trouble de la cellule d'absorption, présent dans la maladie cœliaque et absent dans les affections pancréatiques sans atteinte intestinale associée, peut expliquer la différence de fréquence des ostéopathies entre ces affections.

III -- LES CONSÉQUENCES

de la malabsorption et du défaut d'activité de la vitamine D sont très importantes sur le métabolisme phosphocalcique.

La vitamine D a deux pôles essentiels d'action, intestinal et osseux, concourant à maintenir dans le sang un produit $[Ca^{++}] [HPO_4^{2-}]$ sursaturé par rapport au milieu minéral osseux. Elle agit à la fois par son rôle sur l'absorption du calcium et du phosphate, et par la mobilisation de ces éléments de l'os minéral (DE LUCA, 1967). Ce n'est qu'en cas de sursaturation qu'ils sont utilisés à la formation de l'os nouveau. Un déficit majeur d'activité vitaminique D abaissera donc ce produit et troublera la minéralisation de l'os nouveau.

A) LA MALABSORPTION DU CALCIUM

La malabsorption du calcium au cours de la maladie cœliaque est abondamment prouvée par les études isotopiques (Ca^{45} et/ou Ca^{47}) : ces épreuves montrent en règle une malabsorption franche. (Nous avons déjà parlé des cas exceptionnels où cette absorption était normale ; il s'agit de cas très particuliers).

L'ancienne théorie rendant la stéatorrhée responsable de cette malabsorption (par formation de savons calciques inabsorbables), est erronée comme le montrent les études de bilans (NORDIN, 1961) et les tests isotopiques (KINNEY et coll.) : il n'y a aucune corrélation entre la stéatorrhée et la malabsorption calcique.

En fait le rôle majeur en revient à la vitamine D.

L'absorption calcique se fait selon deux processus, qui tous deux sont — plus ou moins totalement — sous la dépendance de la vitamine D.

L'absorption selon un processus *actif* est, sous l'entière dépendance de la vitamine D, selon le mécanisme que nous avons détaillé. Cette absorption active est maximum au niveau du grêle proximal (siège maximum des lésions dans la maladie cœliaque).

Il existe aussi un processus de diffusion *passif*, sur lequel la vitamine D semble avoir également un rôle en augmentant la perméabilité de la muqueuse intestinale au calcium (HARRISON et HARRISON, 1965). Cet effet de la vitamine D est distinct du précédent, puisqu'il n'est pas inhibé par l'actinomycine D (HARRISON et HARRISON, 1966).

Dans la maladie cœliaque, où il y a une perte d'activité vitaminique D, la malabsorption calcique est donc importante.

B) LA MALABSORPTION DU PHOSPHORE.

Le phosphate est également absorbé surtout selon un mode de transport *actif*, qui est au moins partiellement *dépendant de la vitamine D* (HARRISON et HARRISON, 1961). Alors que pour ces auteurs, l'action vitaminique sur le phosphate est secondaire à son action sur l'absorption calcique, SCHACHTER (1967) pense au contraire que chacun des deux mécanismes d'absorption est indépendant. Le mode d'absorption serait identique = par induction d'une — ou de plusieurs — protéines vectrices sous l'action de la vitamine D.

La perte d'activité vitaminique D entraînera donc une malabsorption phosphorée. Celle-ci n'a pas encore été, à notre connaissance, prouvée par des méthodes isotopiques au cours de la maladie cœliaque. On peut simplement constater l'existence habituelle de bilans phosphatés négatifs, comme dans nos cas, mais leur interprétation est difficile en raison des fuites urinaires de phosphate secondaires à l'hyperparathyroïdisme.

Cette malabsorption joue certainement un rôle, à côté de l'hyperparathyroïdisme, dans l'*hypophosphatémie*. La preuve semble en être apportée par les signes de la carence phosphatée expérimentale. En effet un état de déplétion phosphorée peut être réalisé en bloquant l'absorption du phosphore par certains médicaments antiacides inabsorbables (à base d'hydroxyde d'aluminium ou de magnésium). Cette étude expérimentale a été réalisée par LOTZ et coll. chez des sujets normaux et des hypoparathyroïdiens : or la carence phosphatée ainsi obtenue a comporté invariablement une hypophosphatémie, y compris dans les cas d'insuffisance parathyroïdienne. Une malabsorption du phosphore entraîne donc par elle-même, sans l'intervention d'autres facteurs, une hypophosphatémie.

IV -- LE DÉFAUT DE MOBILISATION DU CALCIUM ET DES PHOSPHATES DU TISSU OSSEUX

sera l'autre conséquence de la carence en vitamine D. Ses effets s'ajouteront à la malabsorption de ces deux éléments pour accentuer l'hypocalcémie et l'hypophosphatémie.

Cependant il est possible qu'en cas de carence incomplète en vitamine D, une action sur la mobilisation osseuse persiste.

En effet, selon DE LUCA (1967) il semble que cette action de la vitamine D sur la mobilisation du calcium et du phosphate osseux se produise selon le même mécanisme qu'au niveau de la cellule intestinale : en induisant localement la synthèse de protéines vectrices. Or dans la maladie cœliaque, on peut supposer que cette synthèse au niveau du tissu osseux reste possible.

Les études de NORDIN et SMITH (1964) sont en faveur de cette hypothèse : par irradiation ultra-violette de 4 cas de maladie cœliaque avec ostéomalacie, la vitamine D endogène ainsi synthétisée a fait revenir à la normale la calcémie et la phosphatémie, alors que la malabsorption calcique persistait : une action directe sur le tissu osseux paraît ainsi démontrée.

A l'inverse, l'importance de la vitaminorésistance dans certains cas va contre cette hypothèse.

Autres facteurs intervenant dans la genèse des ostéopathies

I -- L'HYPERPARATHYROIDISME SECONDAIRE

Déclenché par l'hypocalcémie, cet hyperparathyroïdisme est très fréquent. Il constitue *un élément aggravant pour les troubles osseux*, par une double action de la parathormone, sur le rein et le tissu osseux.

En diminuant la réabsorption tubulaire du phosphate, la sécrétion accrue de parathormone élève la phosphaturie et abaisse la phosphatémie.

Elle augmente la résorption osseuse par une action directe sur l'os. Ainsi aux lésions ostéomalaciques, s'ajoutent des lésions typiques d'hyperparathyroïdisme, pouvant aller jusqu'à des lésions fibro-kystiques graves.

Mais cet hyperparathyroïdisme n'intervient pas de façon obligatoire dans la survenue des ostéopathies : certains cas de maladie cœliaque s'accompagnent d'un hypoparathyroïdisme fonctionnel, qui peut être associé à une ostéomalacie.

II -- D'AUTRES FACTEURS

ont une importance secondaire.

A) CARENCES D'APPORT ALIMENTAIRE EN CALCIUM, EN PHOSPHATE ET EN VITAMINE D.

Une anorexie très marquée est un signe fréquemment rencontré au cours de la maladie cœliaque. GENT et CREAMER estiment, sur l'étude

de 56 cas avec ou sans stéatorrhée, que l'amaigrissement est lié, pour une bonne part, à la perte d'appétit et non à l'intensité de la malabsorption. Dans nos cas, l'amaigrissement était constant, et souvent très marqué (moyenne : 14 kg sur nos 8 cas), jusqu'à 20 kg dans 3 cas. Ce fait est retrouvé dans la plupart des cas avec ostéopathie sévère.

Les carences alimentaires qu'entraîne ce trouble de l'appétit porteront sur le calcium et surtout sur la vitamine D, qui ne se trouve en quantité abondante que dans un nombre limité d'aliments.

L'intolérance au lactose est fréquente au cours de la maladie cœliaque de l'adulte. (PLOTKIN et coll.). Elle relève d'un déficit en lactase, proportionnel à l'intensité des lésions histologiques. Ce déficit peut avoir une traduction clinique : douleurs abdominales et diarrhée après ingestion d'aliments renfermant du lactose. Le résultat sera le retrait du régime de tous les produits à base de lait. Cette intolérance au lactose constitue ainsi un *facteur particulier de carence calcique*. Elle existait dans nos cas 1 et 6 et était probable dans les cas 2 et 3.

B) MALABSORPTION DU CALCIUM ET DU PHOSPHATE, INDÉPENDANTE DE LA CARENCE EN VITAMINE D.

Le processus passif d'absorption du calcium, par diffusion, n'est que facilité par la vitamine D. Une certaine absorption calcique persiste en cas de carence vitaminique complète (HARRISON et HARRISON, 1965). Il est possible que les graves lésions de l'épithélium intestinal diminuent ce processus de diffusion.

Un trouble semblable peut également être envisagé pour l'absorption du phosphate.

C) AUGMENTATION DES PERTES FÉCALES DE CALCIUM ENDOGÈNE.

Ce trouble avait déjà été constaté par les méthodes des bilans, puisque dans certains cas le calcium fécal excédait largement l'apport alimentaire (COMFORT et coll., MACKAY et Coll., NASSIM et coll. 1959).

Les études au calcium marqué, lorsque le calcium est administré par voie intraveineuse, mettent en évidence de façon plus précise ce trouble. Ainsi la méthode de MILHAUD et AUBERT au Ca^{45} a été appliquée aux cas de MILHAUD et coll. (1963) : dans 3 cas sur 6 maladies cœliaques de l'adulte, le calcium fécal endogène était augmenté, en particulier dans une observation avec ostéomalacie (247 mg/24 h. — N^{I} = 100 à 160 mg/24 h.). Dans nos cas où les bilans étaient négatifs, les constatations sont identiques :

Cas 1 = 485 mg/j.

Cas 4 = 295 »

Cas 5 = 210 »

Ces pertes de calcium fécal endogène semblent pouvoir être rapportées, au moins pour une grande part, à une fuite protéique intestinale anormalement importante.

Les entéropathies avec perte de protéines entraînent des pertes fécales calciques endogènes considérables : ainsi dans deux cas (ROBERTI et coll., VESIN et coll.) l'étude au Ca^{45} I.—V. a montré des pertes journalières de 408 et 480 mg/j. Il en était de même dans 3 autres cas étudiés par MILHAUD et coll. (1963).

Or des fuites protéiques intestinales importantes par « entéropathie exsudative » sont fréquentes au cours de la maladie cœliaque. Ce fait était déjà suggéré par les cas se présentant avec un tableau clinique d'entéropathie avec fuite de protéines, puisqu'ils étaient dominés par des œdèmes hypoprotidémiques (ainsi les cas de LONDON et coll.)

Certes il est difficile de tenir compte des résultats donnés par les méthodes à l'albumine I^{131} , ou au PVP — I^{131} , car la valeur de ces examens pour prouver la fuite protéique intestinale est discutée. Par contre le calcul du turn-over et de la demi-vie de l'albumine plasmatique par l'albumine — I^{131} reste un examen utilisé. Or la demi-vie de l'albumine était très abaissée dans le cas de MILHAUD et coll. (1963) dont nous avons parlé. Les constatations sont les mêmes pour les cas de JEEJEEBHOY et COGHILL.

Actuellement la fuite protéique intestinale est mise en évidence de façon fidèle par l'épreuve à l'albumine marquée au chrome 51 ; pratiqué dans un cas de maladie cœliaque par TENGSTROM, cet examen a montré une fuite protéique très pathologique.

Ces différentes causes de carence calcique interviennent peut-être de façon dominante, ou même exclusive, dans certains cas. Ce pourrait être l'explication des processus ostéoporotiques associés aux ostéomalacies, et des rares ostéoporoses isolées.

Pathogénie des différents types d'ostéopathies

Pour conclure, nous donnerons en effet les conceptions actuelles concernant ces diverses ostéopathies, à partir des données expérimentales.

Les expérimentations animales ont été réalisées avec des régimes diversement carencés en calcium, en phosphate et en vitamine D. Les résultats sont très importants à considérer.

Une carence calcique pure n'entraîne jamais d'ostéomalacie ou de rachitisme, mais une ostéopathie de type ostéoporotique (HARRISON et FRASER, FERGUSON et HARTLES, MATHIEU et coll.).

Des régimes carencés en vitamine D avec un apport de calcium et de phosphore normal (STEENBOCK et MERTING), donnés en période de croissance, entraînent chez le poulet un rachitisme, chez le rat une hypocalcémie associée à un retard de croissance (DE LUCA). L'hypocalcémie est une manifestation constante de la carence en vitamine D.

Un régime carencé en vitamine D et en calcium entraîne dans tous les cas, rachitisme ou ostéomalacie.

Une carence phosphorée, même isolée, entraîne également, chez l'animal en croissance, un rachitisme (FERGUSON et MARTLES).

Chez l'homme, une déplétion phosphorée isolée entraîne une ostéomalacie (ou un rachitisme), que cette déplétion relève d'un trouble de l'absorption intestinale du phosphore, ou de pertes phosphatées urinaires excessives par trouble de la réabsorption tubulaire du phosphate. Ces deux circonstances se rencontrent en effet en pathologie : les ostéomalacies secondaires à la prise de certains médicaments antiacides (LOTZ et coll., LUDWIG), dont nous avons dit qu'ils bloquaient l'absorption du phosphate, les diabètes phosphatés responsables de rachitisme ou d'ostéomalacie vitaminorésistants.

Une carence calcique pure n'entraîne jamais d'ostéomalacie mais une ostéoporose (NORDIN, 1960 — NORDIN, DALLAS et coll., 1964).

Une carence en vitamine D est responsable de rachitisme ou d'ostéomalacie.

Ainsi, au cours de la maladie cœliaque de l'adulte, la pathogénie des différentes ostéopathies peut se concevoir selon un schéma conforme aux conceptions de NORDIN (1961, 1967). La carence et la perte d'activité vitaminique D, en abaissant les deux éléments du produit ($\text{Ca} \times \text{P}$) entraînent une ostéomalacie. D'autres facteurs de carence phosphorée, indépendants du déficit en vitamine D, s'y ajoutent pour aggraver les lésions.

L'association d'une carence calcique majeure pourrait expliquer la survenue d'ostéoporomalacies.

Les ostéoporoses seraient secondaires à une carence calcique, les autres déficits étant modérés ou absents.

L'étude pathogénique explique la très grande fréquence des ostéopathies au cours de la maladie cœliaque de l'adulte, et la prédominance de lésions ostéomalaciques.

CHAPITRE VII

TRAITEMENT

Ce chapitre portera essentiellement sur le traitement des ostéomalacies.

Des indications thérapeutiques précises, qui s'imposent de toute évidence devant des troubles digestifs graves, doivent également être respectées dans les autres cas.

I -- LES RÉSULTATS DES DIFFÉRENTES MÉTHODES THERAPEUTIQUES,

détaillés précédemment, montrent en effet la nécessité d'un traitement à visée étiologique.

A) L'ACTION DE LA VITAMINOTHÉRAPIE D a été étudiée et ne sera que brièvement rappelée.

Elle ne constitue qu'un traitement symptomatique. Certes elle entraîne le plus souvent la guérison des lésions osseuses, mais des doses élevées sont en général nécessaires. La vitaminorésistance relative se traduira aussi à long terme : la persistance du syndrome biologique phosphocalcique pourra nécessiter la poursuite prolongée du traitement, parfois à doses très élevées, dans les cas fortement vitaminorésistants. Il existe alors un risque d'hypervitaminose D, même si des accidents de ce type n'ont pas été rapportés au cours de maladies cœliaques de l'adulte traitées de cette façon.

Mais le principal danger de la vitaminothérapie D, en cas de « guérison » apparente de l'ostéomalacie, est de faire méconnaître la maladie intestinale. Celle-ci poursuivra son évolution, exposant à des déficits nutritionnels (en règle, d'un autre type que des ostéopathies), ou à la survenue de troubles digestifs graves.

B) LE RÉGIME SANS GLUTEN constitue, pour la très grande majorité des cas, un traitement étiologique. Un retour à des fonctions d'absorption normales ou subnormales traduit l'amélioration des lésions des cellules épithéliales intestinales. Le régime sans gluten agit ainsi sur les troubles digestifs et osseux à la fois.

1) *Sur l'état digestif*, les résultats sont en effet favorables dans un pourcentage très élevé de cas (ainsi 93 % pour SLEISSENGER et coll.).

En cas de troubles du transit patents, l'effet est en général spectaculaire (KALSER), améliorant la diarrhée dès les premières semaines.

D'ailleurs qu'il existe ou non une diarrhée, le malade ressent souvent dès les premiers jours un « bien-être » digestif contrastant avec la sensation d'inconfort très fréquemment signalée au cours de la maladie.

La diarrhée disparaît complètement, parfois rapidement, en moins de deux mois. Simultanément, les autres troubles digestifs s'effacent, l'état général s'améliore avec une reprise de poids précoce.

Les tests d'absorption se normalisent en quelques mois, voire même plus rapidement. Plus rarement, ils s'améliorent sans revenir à des valeurs strictement normales (FINKEL et coll.).

L'amélioration histologique est plus lente, ne s'affirmant que longtemps après l'amélioration clinique et biologique ; de plus, elle reste souvent incomplète (HENDRIX et YARDLEY, Mac DONALD et coll.).

Beaucoup plus rarement, l'amélioration est très lente à apparaître, après quelques mois d'un régime parfaitement suivi. Les auteurs s'accordent pour fixer à 6 mois le délai nécessaire pour affirmer l'inefficacité du régime (KALSER). Rarement, des cas intolérants au lactose, n'ayant eu qu'une rémission incomplète par le régime sans gluten seul, sont remarquablement améliorés en supprimant également le lait (LIFSCHITZ).

Certains cas résistants à l'exclusion du gluten répondent à une corticothérapie associée (PINK et CREAMER, FINKEL et coll.), et parfois à une antibiothérapie par voie orale agissant sur une pullulation microbienne intraluminaire (traitement guidé par un antibiogramme après tubage jéjunale protégé) : ainsi notre cas LED... Enfin il reste des cas rares, où toutes les thérapeutiques sont inefficaces, comme pour notre cas BEL...

Par ailleurs le régime sans gluten semble diminuer la fréquence d'une complication non exceptionnelle de la maladie cœliaque de l'adulte : la survenue d'un lymphome digestif, intestinal en particulier, ou plus rarement d'un épithélioma (œsophagien surtout) (HARRIS et coll.).

2) Sur les troubles osseux.

Appliqué seul, le régime sans gluten peut, comme il a été vu précédemment, amener la guérison des ostéopathies. Mais, surtout en cas d'atteinte osseuse sévère, l'amélioration est lente, s'étalant sur plusieurs mois.

Par ailleurs le régime fait disparaître la vitamino-résistance. Ce point est capital pour la conduite pratique du traitement.

II -- LES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

apparaissent ainsi simples.

A) LE RÉGIME SANS GLUTEN S'IMPOSE DANS TOUS LES CAS.

Dans les formes où les troubles digestifs sont majeurs, le recours au régime sans gluten, qui doit être institué de toute évidence sans délai, est en règle bien accepté du malade, car celui-ci en comprend la nécessité.

Mais il doit être appliqué aussi dans les autres cas, pour des raisons d'importance majeure, curatives et préventives : il supprime la vitamino-résistance, il prévient la survenue possible dans les mois ou années suivantes (parfois de nombreuses années après), de troubles digestifs ou nutritionnels graves, ou d'un cancer digestif de type lymphome ou épithélioma. Ainsi il doit être appliqué même en l'absence complète de troubles digestifs.

Dans ces cas, l'institution du régime sans gluten peut se heurter à des difficultés, car le malade en comprend mal l'intérêt primordial. Le régime n'est alors souvent suivi que de façon irrégulière, comme dans certains de nos cas.

C'est pourquoi il paraît préférable, dans tous les cas, de placer le malade *en milieu hospitalier*, au début du traitement. L'importance du régime lui apparaîtra mieux, les nombreux écueils à éviter lui seront expliqués (il existe du gluten dans une quantité considérable d'aliments, PEQUIGNOT), et les premiers effets du traitement pourront être mieux appréciés.

Une application *stricte* du régime est en effet indispensable. Tout écart de régime, après obtention d'une rémission, déclenchera une rechute, qui est souvent plus grave que la première manifestation de la maladie (NASSIM).

Ce traitement doit être *indéfiniment prolongé*. Une faute de régime peut déclencher une rechute, de nombreuses années après l'obtention d'une rémission apparemment stable (FINKEL et coll.).

B) UNE VITAMINOTHÉRAPIE D associée paraît justifiée pendant les premiers mois du traitement, pour hâter la guérison des lésions osseuses.

Mais des doses modérées sont suffisantes, sous régime sans gluten, ne dépassant pas 20.000 à 40.000 U./jour par voie orale. Ainsi dans notre cas 1, 12.000 U./jour, au début du traitement, suffisent à l'obtention d'une guérison rapide. Les doses seront ensuite diminuées.

Sous régime sans gluten, il est exceptionnel qu'une vitaminorésistance persiste. Dans ces cas très rares, non gluténosensibles, une vitaminothérapie D à fortes doses se justifierait, sous contrôle strict de la fonction rénale (épreuves fonctionnelles régulièrement pratiquées). Mais avant d'affirmer l'insensibilité au gluten et la vitaminorésistance,

il faut s'acharner à rechercher des erreurs dans le régime. Sinon, dans certains cas, la corticothérapie (avec ou sans antibiothérapie) pourra supprimer cette vitaminorésistance (ainsi notre cas LED...).

C) LES TRAITEMENTS ASSOCIÉS.

L'apport de phosphore par voie orale, sous forme de phosphate (phosphate de soude essentiellement, 1 à 2 g/jour) pourrait y être adjoit, puisque le rôle de la carence phosphorée associée a été noté. En fait il n'est pas absolument indispensable pour assurer une guérison osseuse rapide, lorsqu'est associée la vitamine D au régime sans gluten.

Une calcithérapie ne paraît nécessaire qu'en cas d'hypocalcémie grave responsable de tétanie.

Enfin il est évident qu'au régime sans gluten et à l'apport vitaminique D doit être associée la correction d'autres déficits nutritionnels éventuellement associés : apport d'acide folique avec ou sans vitamine B₁₂, selon le cas, en cas d'anémie macrocytaire ; traitement martial, voire transfusion, s'il existe une anémie hyposidérémique ; de même doivent être corrigées une hypoalbuminémie grave, une hypoprothrombinémie.

D) Dans les rares ostéopathies où l'*ostéoporose* est prédominante, voire isolée, un apport de calcium par voie orale, à doses suffisantes, doit être associé au régime sans gluten. Ces cas rejoignent le traitement des ostéoporoses par carence calcique.

CONCLUSIONS

L'étude de huit observations d'ostéopathies par trouble du métabolisme phosphocalcique au cours de maladies cœliaques de l'adulte, étudiées dans le service du Professeur Agrégé BERNIER, et confrontées avec les données de la littérature, nous conduisent à tirer les conclusions suivantes :

1) AU COURS DE LA MALADIE CŒLIAQUE DE L'ADULTE, LES OSTEOPATHIES SONT TRES FREQUENTES.

Il s'agit le plus souvent d'ostéomalacies, plus rarement d'ostéoporomalacies ou d'ostéoporoses.

Ces ostéopathies peuvent avoir une traduction clinique. Plus souvent elles sont latentes, révélées par des signes biologiques, des radiographies du squelette, ou même seulement par un examen histologique osseux. Deux de nos cas rentrent dans ce cadre. La fréquence de ces formes latentes augmente au fur et à mesure que des enquêtes systématiques sont faites.

Les caractères des ostéomalacies à traduction clinique les identifient aux autres ostéomalacies d'apport. Cependant une revue de la littérature montre qu'il s'agit le plus souvent de femmes d'âge moyen :

- Cette très forte prédominance féminine ne correspond pas à la répartition globale de la maladie cœliaque de l'adulte, entre les sexes : la répartition est égale, ou la prédominance féminine seulement modérée.
- L'âge de ces malades est souvent nettement inférieur à celui des femmes constituant le terrain habituel des ostéomalacies de carence.

Par ailleurs, l'hypophosphatémie y est particulièrement marquée, il existe une vitaminorésistance relative, parfois importante, qui ne disparaîtra que sous régime sans gluten.

2) LA FRÉQUENCE DE LA MALADIE CŒLIAQUE DANS L'ETIOLOGIE DES OSTEOMALACIES D'APPORT apparaît faible, même dans les statistiques récentes. En fait, elle est *sous-estimée* car les troubles digestifs sont souvent mineurs et méconnus, en particulier la diarrhée peut manquer. De plus, l'amélioration de l'ostéomalacie sur les plans clinique, radiologique, voire biologique, par de fortes doses de vitamine D, fait parfois à tort rejeter le diagnostic, alors qu'elle est fréquente au cours de la maladie cœliaque. La maladie intestinale se révélera secondaire-

ment, souvent après plusieurs années, par des troubles du transit ou d'autres signes de malabsorption, mais rarement par une rechute clinique de l'atteinte osseuse.

Cinq de nos cas rentrent dans ce chapitre, le sixième étant une ostéoporomalacie. Il apparaît que l'ostéomalacie vient en deuxième rang de fréquence, après les troubles hématologiques comme circonstance révélatrice de ces formes frustes.

Il est donc nécessaire *de rechercher systématiquement une maladie cœliaque devant toute ostéomalacie sans étiologie évidente.*

La recherche d'une stéatorrhée par le dosage pondéral des graisses fécales doit être systématique, mais son absence n'élimine pas le diagnostic : ainsi dans trois de nos cas, où par contre la mise en évidence d'une malabsorption par un test aux graisses marquées montre la valeur de cet examen. L'inconstance de la stéatorrhée, au dosage pondéral tout au moins, justifie le recours à d'autres tests d'absorption, qui sont par ailleurs plus spécifiques et parfois plus sensibles. La mise en évidence d'altérations pariétales intestinales est apportée par le transit baryté du grêle, et surtout par la biopsie perorale qui constitue l'examen capital pour le diagnostic.

3) LA PATHOGENIE DE CES OSTEOPATHIES AU COURS DE LA MALADIE CŒLIAQUE DE L'ADULTE paraît complexe. De nombreux facteurs sont à l'origine de l'hypocalcémie et de l'habituelle hypophosphatémie, et donc de l'abaissement du produit ($\text{Ca} \times \text{P}$) dont la valeur conditionne la minéralisation osseuse.

a) Cependant, le facteur capital paraît bien être *la carence en vitamine D*, prouvée dans quelques cas par des dosages d'activité vitaminique D plasmatique, et attestée par la guérison habituelle de l'ostéomalacie par un apport suffisant de vitamine D.

La malabsorption de la vitamine D est actuellement prouvée par le test à la vitamine D tritiée, elle est en corrélation statistiquement significative avec le taux de la stéatorrhée ; il en est ainsi dans nos 5 cas étudiés.

Mais la synthèse endogène de vitamine D doit être aussi insuffisante, un défaut d'ensoleillement n'est pas habituellement en cause, et une carence des stérols précurseurs de la vitamine D endogène doit être envisagée.

A côté de la carence, une diminution de l'activité vitaminique D est suggérée par la vitaminorésistance relative ou même parfois absolue. Les lésions de l'épithélium intestinal pourraient l'expliquer par la non-induction des protéines vectrices du calcium et du phosphore dans la cellule intestinale sous l'influence de la vitamine D et par le défaut de synthèse du métabolite actif de la vitamine D, le 25 — OH cholécalférol.

b) D'autres facteurs peuvent être incriminés :

1) L'hyperparathyroïdisme secondaire. Déclenché par l'hypocalcémie, il est un facteur aggravant de la déminéralisation osseuse : il abaisse le produit ($\text{Ca} \times \text{P}$) en déclenchant une hypophosphatémie par fuite urinaire du phosphore ; il augmente la résorption osseuse.

Toutefois il n'apparaît pas comme un élément indispensable puisque certains cas d'ostéomalacies avec normophosphatémie ont fait parler d'insuffisance parathyroïdienne, de pathogénie discutée.

2) Les carences d'apport alimentaire en Calcium et en Phosphore, et également d'ailleurs en vitamine D, secondaires aux troubles digestifs ; une malabsorption primaire en calcium et en phosphore, indépendante de la carence en vitamine D ; des pertes fécales de calcium endogène accompagnant un processus d'entéropathie avec fuite de protéines. Certains de ces facteurs, lorsqu'ils sont au premier plan, expliquent peut-être les cas où une ostéoporose s'ajoute, ou même se substitue à l'ostéomalacie.

4) LE TRAITEMENT symptomatique par la vitamine D, à lui seul, à condition de doses suffisantes, peut guérir l'ostéomalacie. Mais le traitement étiologique constitué par le régime sans gluten est également nécessaire : si son indication est évidente en cas de troubles digestifs graves, il s'impose en fait dans tous les cas pour éviter l'aggravation secondaire de la maladie, et parce qu'il semble diminuer le risque de survenue d'un lymphome malin.

Ce régime sans gluten peut à lui seul guérir le syndrome ostéomalacique. Mais ce processus de guérison est lent et en pratique il est souhaitable d'y adjoindre une vitaminothérapie D à petites doses et la prise orale de phosphates.

De fortes doses de vitamine D, sous contrôle strict, ne s'imposent qu'en cas de vitaminorésistance, mais celle-ci paraît exceptionnelle sous régime sans gluten.

Vu, le Doyen :
M. BROUET.

Vu le Président :
S. de SEZE.

Vu, le Recteur :
M. ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBRIGHT (F.), BURNETT (C.M.), PARSON (W.), REIFENSTEIN (E.C.) and ROSS (A.).
Osteomalacia and late rickets. The various etiologies met in the United States with emphasis on that resulting from a specific form of renal acidosis, the therapeutic indications for each etiological subgroup and the relationship between osteomalacia and Milkman' syndrome. (*Medicine*, 25, 399-479, 1946.)
- ALBRIGHT (F.) and REIFENSTEIN (E.C.).
The parathyroid glands and metabolic bone disease : selected studies. (*The Williams and Wilkins Comp.*, Baltimore, 1948.)
- ANDERSON (A.).
Milkman's syndrome in idiopathic steatorrhea complicated by refractory macrocytic anaemia. (*The Lancet*, 1950, II, 897-900.)
- ARNAUD (C.), RASMUSSEN (M.) and ANAST (C.).
Further studies on the interrelationship between parathyroid hormone and vitamin D. (*J. Clin. Invest.*, 45, 1955-1964, 1966.)
- ARNSTEIN (A.), FRAME (B.) and FROST (M.).
Recent progress in osteomalacia and rickets. (*Ann. Int. Med.*, 67, 1296-1330, 1967.)
- AUBERT (J.P.) et MILHAUD (G.).
Méthode de mesures des principales voies du métabolisme calcique chez l'homme. (*Biochem. Biophys. Acta*, 39, 122-139, 1960.)
- BADENOCH (J.).
Steatorrhea in the adult. (*Brit. Med. J.*, 1960, II, 879-887.)
- BADENOCH (J.) and FOURMAN (P.).
Osteomalacia in steatorrhea. (*Quart. J. Med.*, 23, 165-176, 1954.)
- BARRACH (A.L.) and MURRAY (H.A.).
Tetany in a case of sprue. (*J.A.M.A.*, 74, 786-788, 1920.)
- BARTELHEIMER (H.) und KUHLENCORDT (F.).
Der sekundäre Hyperparathyreoïdismus beim primären und sekundären Malabsorptionsyndrom. (*Deutsch. Arch. Klin. Med.*, 210, 98-118, 1965.)
- BAUER (W.) and MARBLE (A.).
Studies on the mode of action of irradiated ergosterol : II Its effect on calcium and phosphorus metabolism of individuals with calcium deficiency diseases. (*J. Clin. Invest.*, 11, 21-45, 1932.)

- BEGUM (R.), COUTINHO (L. de), DORMANDY (T.) and YUDKIN (S.).
Maternal malabsorption presenting as congenital rickets. *The Lancet*, 1968, I, 1048-1052.)
- BENNETT (T.), HUNTER (D.) and VAUGHAN (J.).
Idiopathic steatorrhea (Gee's disease) : a nutritional disturbance associated with tetany, osteomalacia and anaemia. (*Quart. J. Med.*, 1, 603-678, 1932.)
- BENSON (G.D.), KOWLESSAR (O.D.) and SLEISENGER (M.H.).
Adult celiac disease with emphasis upon response to the gluten free diet. (*Medicine* (Baltimore), 43, 1-40, 1964.)
- BERNSTEIN (D.), KLEEMAN (C.R.), DOWLING (J.) and MAXWELL (M.).
Steatorrhea, functional hypoparathyroidism, and metabolic bone disease. (*Arch. Int. Med.*, 109, 43-49, 1962.)
- BERSON (S.A.) and YALOW (R.S.).
Parathyroid hormone in plasma in adenomatous hyperparathyroidism, uremia, and bronchogenic carcinoma. (*Science*, 154, 907-909, 1966.)
- BOGNET (C.) et BERNIER (J.J.).
Etude anatomopathologique de sept cas d'atrophies diffuses du grêle. (*Sem. Hôpitaux* (Paris), 43, 3234-3241, 1967.)
- BOGNET (J.C.), BOGNET (C.) et BERNIER (J.J.).
Etude histoenzymologique de trois cas d'atrophie intestinale. (*Ibidem*, 3242-3249.)
- BOLT (R.), PARRISH (A.), FRENCH (A.) and POLLARD (M.).
Adult celiac disease. Histological results of long term gluten diet. (*Ann. Int. Med.*, 60, 581-586, 1964.)
- BOOTH (C.C.).
The metabolic effects of intestinal resection in man. (*Postgraduate Med. J.*, 37, 725, 1961.)
- BOOTH (C.C.).
Diarrhea due to intestinal malabsorption. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 56, 1068-1070, 1963.)
- BOOTH (C.C.), HANNA (S.), BABOURIS (N.) and MacINTYRE (I.).
Incidence of hypomagnesemia in intestinal malabsorption. (*Brit. Med. J.*, 1963, II, 141.)
- BORDIER (Ph.).
Signes, diagnostic et traitement de l'ostéomalacie de type apport. (*Thèse*, Paris, 1963.)
- BORDIER (Ph.), MATRAJT (A.), HIOCO (D.), HEPNER (G.), MELVIN (K.) et BOOTH (C.).
L'effet du régime sans gluten sur les lésions osseuses de la maladie cœliaque. (*Biologie et gastroentérologie*. - Supplém. *Arc. Fr. Mal. App. Dig.* - 1, 75-80, 1968.)

BORDIER (Ph.), DOYLE (F.), HEPNER (G.), NEALE (G.), BOOTH (Ch.) and HIOCO (D.).

Osteomalacia in adult coeliac disease. (*Calcified tissue Research*, vol. 3, 1969 [sous presse].)

BORGSTROM (B.).

Studies on intestinal cholesterol absorption in the human. (*J. Clin. Invest.*, 39, 809-815, 1960.)

BOSSAK (E.T.), WANG (C.I.) and ADDLESBERG (D.).

Clinical aspects of the malabsorption syndrome (idiopathic sprue). Observations in 94 patients. (*J. Mount Sinai Hosp.*, 24, 286-303, 1957.)

BUCHAN (D.J.), MARKO (A.M.) and GERRARD (J.W.).

The malabsorption syndrome : its treatment with a gluten free diet. (*Canad. Med. Ass. J.*, 79, 227-230, 1958.)

BURKHART (J.M.) and JOWSEY (J.).

Morphologie evidence of osteomalacia in the parathyroidectomized dog. (*Mayo Clin.-Proc.*, 41, 663-667, 1966.)

BURKHOLDER (P.K.), DUBOFF (E.A.) and FILMANO-WICZ (E.V.).

Non tropical sprue with secondary hyperparathyroidism. A case report and review of the literature. (*Amer. J. Dig. Dis.*, 10, 75-85, 1965.)

CAMERON (D.G.), BENSLEY (E.H.) and WOOD (P.).

Latent steatorrhea. (*Ann. Int. Med.*, 37, 553-558, 1952.)

CARTER (C.), SHELDON (W.) and WALKER (C.).

The inheritance of coeliac disease. (*Ann. Human, Genetic*, 231, 266-273, 1959.)

CATTAN (D.), DEBRAY (Ch.), CRABBE (P.), SELIGMANN (M.), MARCHE (C.) et DANON (F.)

Duodéno jéjunite infectieuse chronique avec atrophie villositaire sub-totale et stéatorrhée réversible par antibiothérapie prolongée. Carence isolée en γ -A. immunoglobuline sérique et salivaire. Étude histologique et immunohistochimique des muqueuses digestives. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 117, 177-196, 1966.)

CHALMERS (J.), CONACHER (W.D.H.), GARDNER (D.L.) and SCOTT (P.J.).

Osteomalacia, a common disease in elderly women. (*J. Bone Joint Surg.*, 49, B, 403-423, 1967.)

CHAPUY (P.).

L'ostéomalacie. A propos de 34 observations. (*Thèse*, Lyon, 1966, 183 p. dactylogr.)

CHAPUY (P.), CHAPUY (M.C.), PANSU (D.) et VIGNON (G.).

L'ostéomalacie au cours des atteintes intestinales primitives. (*La Rev. Méd.*, 8, 761-770, 1967.)

COMFORT (M.W.), WOLLAEGER (E.E.), TAYLOR (A.B.) and POWER (M.H.).

Non tropical Sprue : observations on absorption and metabolism. (*Gastroenterology*, 23, 155-178, 1953.)

- COOKE (W.T.), PEENEY (A.L.P.) and HAWKINS (C.F.).
Symptoms, signs and diagnostic features of idiopathic steatorrhea.
(*Quart. J. Med.*, 22, 59-77, 1953.)
- COOKE (W.T.), FONE (D.J.), COX (E.V.), MEYNELL (M.J.) and GADDIE (R.).
Adult coeliac disease. (*Gut.*, 4, 279-291, 1963.)
- CRABBE (P.) and ISSELBACHER (K.).
Urinary hydroxyproline excretion in malabsorption states. (*Gastroenterology*, 48, 307-311, 1965.)
- CRABBE (P.A.) and HEREMANS (J.F.).
Selection IgA deficiency with steatorrhea. (*Amer. J. Med.*, 42, 319-326, 1967.)
- CREAMER (B.).
Malignancy and the small intestinal mucosa. (*Brit. Med. J.* 1964, II, 1435-1436.)
- DAVIDSON (L.S.P.) and FOUNTAIN (J.R.).
Incidence of sprue syndrome with some observations on natural history. (*Brit. Med. J.*, 1950, I, 1157-1161.)
- DAVIES (D.R.), DENT (C.E.) and WILLCOX (A.).
Hyperparathyroidism and steatorrhea. (*Brit. Med. J.*, 1956, II, 1133-1137.)
- DEBRAY (Ch.), CERF (M.) et CHERBUY (J.M.).
Appareillage à biopsies muqueuses grêles permettant des prélèvements multiples. (*Arch. Fr. Mal. App. Dig.*, 55, 1178-1179, 1966.)
- DEBRAY (Ch.), RUBENS-DUVAL (A.), KAPLAN (G.), CERF (M.), MARCHE (Cl.) et VILLIAUMEY (J.).
Ostéomalacie et entéropathie au gluten. (*Rev. Rhumatisme*, 35, 303-311, 1968.)
- DEGRAZIA (J.A.) and RICH (C.).
Studies of intestinal absorption of Calcium⁴⁵ in man. (*Metabolism*, 13, 650-660, 1964.)
- DELUCA (H.).
Mechanism of action and metabolic fate of vitamin D. (*Vitam. and Horm.*, 25, 315-367, 1967.)
- DICKE (W.K.).
Etude des effets nuisibles de certains types de céréales au cours des maladies cœliaques. (*Thèse, Université d'Utrecht*, 1950.)
- DICKE (W.K.), WEIJERS (H.A.) and VAN DE KAMER (J.H.).
Coeliac disease, presence on wheat of a factor having deleterious effect in cases of coeliac disease. (*Acta Paediat.*, 42, 34-42, 1954.)
- DIETSCHY (J.M.) and SIPERSTEIN (M.D.).
Cholesterol synthesis by the gastrointestinal tract : localization and mechanism of control. (*J. Clin. Invest.*, 44, 1311-1327, 1965.)

- DIXON (O.F.), COMFORT (M.), LICHTMAN (A.) and BENSON (R.).
Total pancreatectomy for carcinoma of the pancreas in a diabetic person. (*Arch. Surg.*, 52, 619-639, 1946.)
- EVANS (W.B.) and WOLLAEGER (E.E.).
Incidence and severity of nutritional deficiency states in chronic exocrine pancreatic insufficiency : comparison with non tropical sprue. (*Amer. J. Dig. Dis.*, 11, 594-606, 1966.)
- EVANSON (J.M.).
The response to the infusion of parathyroid extract in hypocalcemic states. (*Clin. Sci.*, 31, 63-75, 1966.)
- FAHRLANDER (H.) und SEIGEL (M.).
Die klinischen Symptome der Gluteninduzierten Enteropathie. (*Gastroenterologia*, 105, 283-293, 1966.)
- FEATHER (M.E.) and KUHN (C.L.).
Total pancreatectomy for sarcoma of the pancreas. (*Ann. Surg.*, 134, 904-912, 1951.)
- FINDLAY (L.) and SHARPE (J.S.).
Adult tetany and methylguanidin : a metabolic study. (*Quart. J. Med.*, 13, 433-436, 1919.)
- FINK (S.) and LASZLO (D.).
A metabolic study following oral calcium⁴⁵ administration in a patient with non tropical sprue. (*Gastroenterology*, 32, 689-703, 1957.)
- FINKEL (M.), GELB (A.), COHEN (N.), HO (P.) and JANOWITZ (M.).
Long-term follow-up study in idiopathic steatorrhea. (*Amer. J. Gastroenterol.*, 47, 35-40, 1967.)
- FOURMAN (P.).
Calcium metabolism and the bone. (*Blackwell Edit.*, Oxford, 1960, 325 p.)
- FOURMAN (P.).
Insuffisance parathyroïdienne après thyroïdectomie et dans la stéatorrhée. (*Path. Biol.*, 10, 1013-1020, 1962.)
- FOURMAN (P.) and HAAPANEN (E.).
Parathyroid function in steatorrhea with osteomalacia. (*Schweiz Med. Wochr.*, 94, 886-891, 1964.)
- FOWLER (D.I.), FONE (D.J.) and COOKE (W.T.).
The calcium fractions of plasma in hypercalcaemic conditions and in adult coeliac disease. (*The Lancet*, 1961, II, 284-287.)
- FRAZER (A.C.).
The malabsorption syndrome, with special reference to the effects of wheat gluten. (*Adv. Clin. Chem.*, 5, 69, 1962.)
- FRIEDMAN (M.), HATCHER (G.) and WATSON (L.).
Primary hypomagnesemia with secondary hypocalcemia in an infant. (*The Lancet*, 1967, I, 703-705.)

- GARNER (A.) and BALL (J.).
Quantitative observations on mineralized and unmineralized bone in chronic renal azotoemia and intestinal malabsorption syndrome. (*J. Path. Bact.*, 91, 545-561, 1966.)
- GEE (S.).
On coeliac affection. (*St-Bartholomew's Hop. Rep.* (London), 24, 17, 1888.)
- GENT (A.E.) and CREAMER (B.).
Focal fats, appetite and weight loss in the coeliac syndrome. (*The Lancet*, 1968, I, 1063-1064.)
- GOLDMAN (A.S.), VAN FOSSAN (D.D.) and BAIRD (E.E.).
Magnesium deficiency in coeliac disease. (*Pediatrics*, 29, 948-952, 1962.)
- GOUGH (K.R.), LLOYD (D.D.) and WILLS (M.R.).
Nutritional osteomalacia. (*The Lancet*, 1964, II, 1261-1264.)
- GREEN (P.A.) and WOLLAEGER (E.E.).
The clinical behavior of sprue in the United States. (*Gastroenterology*, 38, 399-418, 1960.)
- GUNN (F.D.) and NADLER (W.H.).
Osteomalacia. (*Arch. Int. Med.*, 54, 145-157, 1934.)
- HAAS (H.G.), CANARY (J.J.), KYLE (L.M.), MEYER (R.J.) and SCHAAF.
Skeletal calcium retention in osteoporosis and in osteomalacia. (*J. Clin. Endocr. Metab.*, 23, 605-614, 1963.)
- HADDOCK (L.) and VASQUEZ (M.).
Antirachitic activity of the sera of patients with tropical sprue. (*J. Clin. Endocr.*, 26, 859-866, 1966.)
- HARRIS (O.D.), COOKE (W.T.), THOMPSON (H.) and WATERHOUSE (J.).
Malignancy in adult coeliac disease and idiopathic steatorrhea. (*Amer. J. Med.*, 42, 899-912, 1967.)
- HARRISON (M.) and FRASER (R.).
Bone structure and metabolism in calcium deficient rats. (*J. Endocr.*, 21, 197-205, 1960.)
- HARRISON (H.E.) and HARRISON (H.C.).
Transfer of Ca^{45} across intestinal wall in vitro in relation to action of vitamin D and cortisol. (*Amer. J. Physiol.*, 199, 265-261, 1960.)
- HARRISON (H.E.) and HARRISON (H.C.).
Intestinal transport of phosphate : action of vitamin D, calcium and potassium. (*Amer. J. Physiol.*, 201, 1007-1012, 1961.)
- HARRISON (H.E.) and HARRISON (H.C.).
The interaction of vitamin D and parathyroid hormone on calcium, phosphorus and magnesium homeostasis in the rat. (*Metab. Clin. Exp.*, 13, 952, 1964.)

- HARRISON (H.E.) and HARRISON (H.C.).
Vitamin D and permeability of intestinal mucosa to calcium. (*Amer. J. Physiol.*, 208, 370-374, 1965.)
- HARRISON (H.E.) and HARRISON (H.C.).
Actinomycin D inhibition of intestinal transport of calcium and of vitamin D action. (*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 121, 312-317, 1966.)
- HARTLEY (J.).
Osseous changes and fractures in the malabsorption syndrome. (*J. Mount Sinai Hosp.*, 24, 346-361, 1957.)
- HEATON (F.W.) and FOURMAN (P.).
Magnesium deficiency and hypocalcaemia in intestinal malabsorption. (*The Lancet*, 1965, II, 50-52.)
- HENDRIX (T.R.) and YARDLEY (J.M.).
Changes in jejunal epithelium during treatment of coeliac disease with gluten-free diet. (*Gastroenterology*, 46, 203-206, 1964.)
- HEROLD (J.) (cit   par STRANG).
(*Helv. Med. Acta. Suppl.* 13, 11, 3, 1944.)
- HINDLE (W.) and CREAMER (B.).
Significance of a flat small-intestinal mucosa. (*Brit. Med. J.*, 1965, II, 455-458.)
- HINDLE (W.) and CREAMER (B.).
Clinical picture accompanying a flat small-intestinal mucosa. (*Brit. Med. J.*, 1965, II, 458-459.)
- HOFFBRAND (B.I.).
Chronic pancreatitis (? alcoholic) with osteomalacia. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 58, 697-698, 1965.)
- HOLMES (W.H.) and STARR (P.).
A nutritional disturbance in adults resembling coeliac disease and sprue : emaciation, anemia, tetany, chronic diarrhea and malabsorption of fat. (*J.A.M.A.*, 92, 975-980, 1929.)
- HOLST (J.E.).
Ein in Danemark aufgetretener Fall von Sprue. (*Acta Med. Scand.*, 66, 74-99, 1927.)
- HOWARD (J.E.), HOPKINS (T.R.) and CONNOR (T.B.).
On certain physiologic responses to intravenous injection of calcium salts into normal, hyperparathyroid and hypoparathyroid persons. (*J. Clin. Endocr.*, 13, 1-19, 1953.)
- JACKSON (W.P.V.).
Steatorrhea and hypoparathyroidism. (*The Lancet*, 1957, I, 1086-1087.)
- JAWORSKI (Z.F.), BROWN (E.M.), FEDORUKS and SEITZ (H.).
A method for the study of calcium absorption by the human gut using a standart dose of calcium labelled with calcium⁴⁷. (*New Engl. J. Med.*, 269, 1103-1111, 1963.)

JEEJEEBHOY (K.N.) and COGHILL (N.F.).

The measurement of gastrointestinal protein loss by a new method. (*Gut.*, 2, 123-130, 1961.)

JURGENS (J.L.), SCHOLZ (D.A.) and WOLLAEGER (E.E.).

Severe osteomalacia associated with occult steatorrhea due to non tropical sprue. Report of five cases. *Arch. Int. Med.*, 98, 774-782, 1956.)

KALZER (M.H.).

Malabsorption syndromes, in Bockus (H.L.) (*Gastroenterology*, vol. II, 2^e éd. Saunders, Edit., Philadelphia, 1964.)

KINNEY (V.), TAUXE (N.) and DEARING (W.).

Isotopic tracer studies of intestinal calcium absorption. (*J. Lab. Clin. Med.*, 66, 187-203, 1965.)

KLOTZ (H.P.) et BOUVRY (M.).

Les insuffisances parathyroïdiennes graves et prolongées après surmenage fonctionnel des parathyroïdes (l'hypoparathyroïdisme de surmenage). (*Sem. Hôp. Paris*, 32, 3371-3375, 1956.)

KLOTZ (H.P.), AVRIL (J.) et ZILBERSTEIN.

Interprétation et traitement d'une hypocalcémie chronique au cours d'une sprue nostras ; guérison de la sprue par les vitamines du groupe B. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 74, 237-243, 1958.)

KLOTZ (H.P.), MOSSE (A.) et CAUBARRERE (I.).

La fonction parathyroïdienne et l'intérêt de la magnésémie dans les syndromes de malabsorption. (*Sem. Hôp. Paris*, 42, 3118-3121, 1966.)

KOWLESSAR (O.D.), HAEFFNER (L.J.) and BRONSTEIN (M.D.).

Evidence for aminoaciduria and peptiduria in adult coeliac disease. (*J. Clin. Invest.*, 43, 1274, 1964.)

LANGMEAD (F.).

Idiopathic steatorrhea with early osteomalacia. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 28, 1643-1644, 1935.)

LANGMEAD (F.).

Colonic tetany. (*Trans. Med. Soc.*, London, 34, 332, 1911.)

LAYANI (F.), DURUPT (L.) et PAQUET (J.).

Syndrome de Milkman-Looser, ostéomalacie et stéatorrhée. (*Rev. Rhumat.*, 26, 408-420, 1959.)

LEE (J.B.), TASHJIAN (A.M.), STREETO (J.M.) and FRANTZ (A.G.).

Parathyroid hormone and thyrocalcitonin in familial pseudohypoparathyroidism. (*New Engl. J. Med.*, 279, 1179-1184, 1968.)

LICHTWITZ (A.), SEZE (S. de), HIOCO (D.), BORDIER (Ph.) et MAZABRAUD (A.).

Le syndrome parathyroïdien des ostéomalacies dites d'apport. (*Sem. Hôp. Paris*, 32, 4040-4051, 1956.)

LICHTWITZ (A.) et PARLIER (R.).

Calcium et maladies métaboliques de l'os. Tome III. Intestin, rein et métabolisme du calcium. (« *L'Expansion Scientifique Française* », Paris, 1965.)

LIEVRE (J.A.) et CAMUS (J.P.).

Le coefficient d'épuration plasmatique du phosphore. (*Rev. Rhumat.*, 28, 9-16, 1961.)

LIFSCHITZ (F.), KLOTZ (A.P.) and HOLMAN (G.H.).

Intestinal disaccharidase deficiencies in gluten - sensitive enteropathy. (*Amer. J. Dig. Dis.*, 10, 47-57, 1965.)

LINDER (G.) and HARRIS (C.F.).

Calcium and phosphorus metabolism in chronic diarrhea with tetany. (*Quart. J. Med.*, 23, 195-212, 1930.)

LIU (S.H.), CHU (M.I.), HSU (M.C.), CHAO (M.C.) and CHEU (S.H.).

Calcium and phosphorus metabolism in osteomalacia. XI - The pathogenic role of pregnancy and relative importance of calcium and vitamin D supply. (*J. Clin. Invest.*, 20, 255, 1941.)

LOOSER (E.).

Über Spaetrachitis und Osteomalacie-Klinische, roentgenologische und pathologisch-anatomische Untersuchungen. (*Deutsch. Ztschr. Chir.*, 152, 210-357, 1920.)

LOTZ (M.), ZISMAN (E.) and BARTTER (F.C.).

Evidence for a phosphorus depletion syndrome in man. (*New Engl. J. Med.*, 278, 405-415, 1968.)

LUDWIG (G.), KYLE (G.) and DE BLANCO (M.).

Tertiary hyperparathyroidism induced by osteomalacia resulting from phosphorus depletion. (*Amer. J. Med.*, 43, 136-140, 1967.)

MacCRUDDEN (F.) and FALES (H.).

Complete balance studies of nitrogen, sulphur, phosphorus, calcium and magnesium in intestinal infantilism (*J. Exp. Med.*, 15, 450-456, 1912.)

MacCOLLUM (E.V.), SIMMONDS (N.) and BECKER (J.E.).

Studies on experimental rickets. XXVI - A diet composed principally of purified foodstuffs for use with the « line test » for vitamin D studies. (*J. Biol. Chem.*, 65, 97, 1925.)

MacDONALD (W.C.), BRANDBORG (L.L.), FLICK (A.L.), TRIER (J.S.) and RUBIN (C.E.).

Studies of coeliac sprue. IV - The response of the whole length of the small bowel to a gluten free diet. (*Gastroenterology*, 47, 573-589, 1964.)

MACH (R.S.), FABRE (J.), ODIER (J.) et DUCOMMUN (P.).

Ostéomalacie grave par stéatorrhée (étude de l'action de la vitamine D sur le bilan calcique). (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 65, 404-410, 1949.)

- MacIVER (C.).
Gluten free diet in idiopathic steatorrhea, report of a case. (*The Lancet*, 1952, II, 1112-1114.)
- MacKAY (I.R.) and VOLWILLER (W.).
The effect of cortisone upon absorption of protein, fat and calcium in idiopathic steatorrhea. (*Gastroenterology*, 28, 972-979, 1955.)
- MacNEISH (A.S.) and WILLOUGHBY (M.L.N.).
Whole blood folate as a screening test for coeliac disease in childhood. (*The Lancet*, 1969, I, 442-443.)
- MATHIEU (M.), LAVAL-JEANTET (M.), CUISINIER-GLEIZES (P.), HABIB (R.), OLIGO (N.) et JUSTER (M.).
Effets de doses variables de vitamine D₂ sur la nature de l'ostéopathie provoquée par la carence en calcium chez le rat en croissance. (*Path. Biol.*, 14, 1117-1135, 1966.)
- MATRAJT (H.), BORDIER (Ph.), MARTIN (J.) et MIOCO (D.).
Technique pour l'inclusion des biopsies osseuses non décalcifiées. (*Journ. microscop.*, 6, 499-504, 1967.)
- MATRAJT (H.), BORDIER (P.) et HIOCO (D.).
Mesures histologiques semi-quantitatives dans 17 observations d'ostéomalacies nutritionnelles et rénales. Influence de la vitamine D. (P. 101-116 in « *L'Ostéomalacie* ». Publié par Hioco (D.J.). Masson et Cie, Edit., Paris, 1967.)
- MAXWELL (J.P.), PI (H.T.), LIU (M.) and KUO (C.).
Further studies in adult rickets (osteomalacia) and foetal rickets. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 32, 287, 1939.)
- MICHOTTE (L.J.), SCHEVREL (J.A. de) et COUTELIER (P.).
Les ostéomalacies. (*J. Belge méd. phys. Rhumat.*, 19, 11-17, 1964.)
- MICKERSON (J.N.).
Anterior pituitary deficiency in disorders associated with steatorrhea. (*Brit. Med. J.*, 1960, I, 529-534.)
- MILHAUD (G.), VESIN (P.) et CATTAN (R.).
Etude du métabolisme du calcium chez l'homme à l'aide du Ca⁴⁵ : les syndromes de malabsorption intestinale. (*Arch. Mal. App. Dig.*, 52, 309-315, 1963.)
- MILKMAN (L.A.).
Pseudofractures (hunger osteopathy, late rickets, osteomalacia) ; report of a case. (*Amer. J. Roentgenol*, 24, 29-37, 1930.)
- a) MIRAVET (L.), DRYLL (A.), RAMBAUD (J.C.), BOGNEL (J.C.) et HIOCO (D.).
Absorption intestinale de la vitamine D₃-H³ dans 16 cas d'ostéomalacie. (*Sem. Hôp. Paris*, 43, 2596-2603, 1967.)
- b) MIRAVET (L.), BORDIER (Ph.), MATRAJT (H.), GRUSON (M.), HIOCO (D.), RYCKEWAERT (A.) et SEZE (S. de).
Le syndrome biologique de l'hyperparathyroïdie. Ses variations en fonction des aspects radiologiques et des lésions anatomiques identifiées sur biopsie de la crête iliaque. (*Path. Biol.*, 15, 747-756, 1967.)

- MOSS (A.J.), WATERHOUSE (C.) and TERRY (R.).
Gluten-sensitive enteropathy with osteomalacia but without steatorrhea.
(*New Engl. J. Med.*, 272, 825-830, 1965.)
- NASSIM (J.R.) et MARTIN (N.H.).
Marked steatorrhea revealed by pseudofractures (Looser's zones) with some observations on calcium excretion in convalescence. (*Brit. J. Surg.*, 37, 63-68, 1949.)
- NASSIM (J.R.), SAVILLE (P.D.), COOK (P.B.) and MULLIGAN (L.).
The effects of vitamin D and gluten free diet in idiopathic steatorrhea.
(*Quart. J. Med.*, 28, 141-162, 1959.)
- NEY (R.L.), AU (W.Y.W.), KELLY (G.), RADDE (I.) and BARTTER (F.C.).
Actions of parathyroid hormone in the vitamin D deficient dog. (*J. Clin. Invest.*, 44, 2003-2009, 1965.)
- NORDIN (B.E.C.).
Osteomalacia, osteoporosis and calcium deficiency. (*Clin. Orth.*, 17, 239-258, 1960.)
- NORDIN (B.E.C.).
Effects of Malabsorption syndrome on calcium metabolism. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 54, 495-500, 1961.)
- NORDIN (B.E.C.) and SMITH (D.A.).
Calcemic effect of ultraviolet light (Abstract.). (*Amer. J. Dig. Dis.*, 9, 792-794, 1964.)
- NORDIN (B.E.C.), DALLAS (I.), MacGREGOR (J.) and SMITH (D.A.).
The pathogenesis of osteoporosis - in « *L'osteoporose* ». (Simposium publié par D.J. Hioco. Masson et Cie, Paris, 1964, 216-233.)
- NORDIN (B.E.C.) and SMITH (D.A.).
Pathogenesis and treatment of osteomalacia - in « *L'osteomalacie* ». (Symposium publié par Hioco D.J. Masson et Cie, Edit., Paris, 1967.)
- NORMAN (A.W.) and LUCA (M.F. de).
The preparation of H³ - vitamine D₂ and D₃ and their localization in the rat. (*Biochemistry*, 2, 1160-1168, 1963.)
- NORMAN (A.W.).
Actinomycin D and the response to vitamin D (*Science*, 149, 184-186, 1965.)
- (Editorial)
Osteomalacia in Britain. (*Brit. Med. J.*, II, 130-131, 1968.)
- PANSU (D.), VIGNON (G.), CHAPUY (M.C.) et BERNARD (I.).
Les méthodes d'exploration de l'absorption intestinale du calcium.
(*Rev. Médecine*, 8, 741-759, 1967.)
- PARSONS (L.G.).
The bone changes occurring in renal and coeliac infantilism and their relationship to rickets. II - Coeliac rickets. (*Arch. Dis. Child.*, 1927, II, 198-211.)

- PATT (H.M.) and LUCKHARDT (M.B.).
Relationship of a low Blood Calcium to Parathyroid Secretion. (*Endocrinology*, 31, 384-392, 1942.)
- PAULLEY (J.W.).
in Discussion, p. 594-595 :
FRAZER (A.C.)
Disordered gastro intestinal function and its relationship to tropical sprue, coeliac disease and idiopathic steatorrhea. (*Trans. Roy. Soc. Tro. Med. Hyg.*, 46, 576-599, 1952.)
- PAUPE (J.).
Démonstration expérimentale des erreurs liées aux variations de la protidémie dans le chiffre calculé du calcium ionisé du sérum. (*C.R. Soc. Biol.*, 156, 1591-1593, 1962.)
- PAUPE (J.) et SAINT-MARTIN (J.).
La fraction ionisée du calcium sanguin. Rôle physiologique et méthodes de dosage. (*Press. Médic.*, 75, 2153-2156, 1967.)
- PEARSON (J.E.G.).
Idiopathic steatorrhea : osteomalacia. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 38, 132, 1945.)
- PEQUIGNOT (G.).
Indications et réalisation du régime sans gluten. (*Rev. Praticien*, 13, 989-994, 1963.)
- PETERSEN (V.P.).
Metabolic studies in clinical magnesium deficiency. (*Acta Med. Scand.*, 173, 285-298, 1963.)
- PINK (I.J.) and CREAMER (B.).
Response to a gluten-free diet of patients with the coeliac syndrome. (*The Lancet*, 1967, I, 300-304.)
- PLOTKIN (G.R.) and ISSEL BACHER (K.J.).
Secondary disaccharidase deficiency in adult coeliac disease (non tropical sprue) and other malabsorption states. (*New Engl. J. Med.*, 271, 1033-1037, 1964.)
- POWELL (R.) and DEISS (W.).
Symptomatic osteomalacia secondary to clinically occult causes. (*Ann. Int Med.*, 54, 1280-1289, 1961.)
- FRASAD (A.S.).
Studies on ultrafiltrable calcium. (*Arch. Int. Med.*, 105, 560-573, 1960.)
- RAMSER (J.R.), VILLANEVA (A.R.) and FROST (H.M.).
Cortical bone in osteomalacia measured by tetracycline bone labelling. (*Clin. Orthop.*, 49, 89, 1966.)
- RASMUSSEN (M.), LUCA (H. de), ARNAUD (Cl.), HAWKER (Ch.) and STE-DINGK (M. von).
The relationship between vitamin D and parathyroid hormone. (*Journ. of Clin. Invest.*, 42, 1940-1946, 1963.)

- RASMUSSEN (M.), ARNAUD (C.) and HAWKER (L.).
Actinomycin D and the response to parathyroid hormone. (*Science*, 144, 1019-1021, 1964.)
- RICKETTS (M.T.), BRUNSCHWIG (A.) and KNOWLTON (K.).
Effects of total pancreatectomy in a patient with diabetes. (*Amer. J. Med.*, 1, 229-245, 1946.)
- ROBERTI (A.), VESIN (P.), MILHAUD (G.) et VIGUIE (R.).
Blocage lymphatique. Ascite chyleuse et entéropathie avec perte de protéines et de calcium. (*Arch. Mal. App. Dig.*, 54, 91-96, 1965.)
- ROSE (G.A.).
The radiological diagnosis of osteoporosis, osteomalacia and hyperparathyroidism. (*Clin. Radiol.*, 15, 75-83, 1964.)
- a) ROSS (J.R.), GIBB (S.P.), HOFFMAN (O.E.), STEFANYC (H.N.) and ALVAREZ (S.Z.).
Systemic manifestations of gluten enteropathy. (*Med. Clin. North Amer.*, 50, 515-527, 1966.)
- b) ROSS (J.R.), GIBB (S.P.), HOFFMAN (D.E.), CLERKIN (E.P.), DOTTER (W.E.) and MURXTHAL (L.M.).
Gluten enteropathy and skeletal disease. (*J.A.M.A.*, 196, 270-274, 1966.)
- RUBIN (C.E.), PHELPS (P.C.) and TAYLOR (M.C.).
The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in coeliac disease and idiopathic sprue. (*Gastroenterology*, 38, 28-49, 1960.)
- SALVESEN (M.A.) and BOE (J.).
Osteomalacia in Sprue. (*Acta Medica Scand.*, 146, 290-299, 1953.)
- SCHACHTER (D.), KIMBERG (D.U.) and SCHENKER (M.).
Active transport of calcium by intestine : action and bio-assay of vitamin D. (*Am. J. Physiol.*, 200, 1263-1271, 1961.)
- SCHACHTER (D.), FINKELSTEIN (J.O.) and KOWARSKIS.
Metabolism of vitamin D. I. - Preparation of radioactive vitamin D and its intestinal absorption in the rat. (*J. Clin. Investig.*, 43, 787-796, 1964.)
- SCHACHTER (D.).
Vitamin D and the intestinal transport of calcium and phosphate, in « *L'ostéomalacie* ». (Symposium publié par Hioco (D.J.). Masson et Cie, Paris, 1967, p. 199-211.)
- SCHWARTZ (M.), SLEISENGER (M.), PERT (J.), ROBERTS (K.), RANDALL (M.) and ALMY (T.).
The effect of a gluten-free diet on fat, nitrogen, and mineral metabolism in patients with sprue. (*Gastroenterology*, 32, 232-246, 1957.)
- SEZE (S. de), LICHTWITZ (A.), HIOCO (D.) et BORDIER (Ph.).
Ostéomalacie compliquée d'hyperparathyroïdisme ou forme ostéomalacique de l'hyperparathyroïdie. (*Rev. Rhumat.*, 25, 111-126, 1958.)

- SEZE (S. de), LICHTWITZ (A.), RYCKEWAERT (A.), BORDIER (Ph.), HIOCO (D.) et MAZABRAUD (A.).
Le syndrome de Looser-Milkman. Etude 60 cas. (*Sem. Hôp. Paris*, 38, 2005-2025, 1962.)
- SLEISENGER (M.H.).
Clinical and metabolic studies in non tropical sprue. (*New Engl. J. Med.*, 265, 49-56, 1961.)
- SNAPPER (I.), SEELEY (R.), FALKS and FEDER (I.A.).
Osteomalacia in New-York. (*Ann. Int. Med.*, 41, 893-909, 1954.)
- SNAPPER (I.).
Osteomalacia in North-China : its relationships to pregnancy and lactation. (*Ann. New-York, Acad. Sci.*, 64, 351-360, 1956.)
- SPIRO (M.), FILIPE (M.I.), STEWART (J.S.), BOOTH (C.C.) and PEARSE (A.G.E.).
Functional biochemistry of the small bowel mucosa in malabsorptive syndromes. (*Gut.*, 5, 145, 1964.)
- STANDBURY (S.W.) and LUMB (G.A.).
Parathyroid function in chronic renal failure. A statistical survey of the plasma biochemistry in azotemic renal osteodystrophy. (*Quart. J. Med.*, 35, 1-24, 1966.)
- STEENBOCK (M.) and HERTING (D.C.).
Vitamin D and growth. (*J. Nutrit.*, 57, 449-468, 1955.)
- STEENDIJK (R.).
The effect of parathyroid extract on the serum concentrations of calcium and inorganic phosphate in active and healing rickets. (*Acta Paediat.*, 53, 105-108, 1964.)
- STEIGER (V. von).
Osteomalazie bei Sprue mit sekundaeren hyperparathyreodismus. (*Zschft Rheumaforsk*, 17, 306-313, 1958.)
- STEINBACH (M.L.) and NOETZLI (M.).
Roentgen appearance of the skeleton on osteomalacia and rickets. (*Amer. J. Roentgen*, 91, 955-972, 1964.)
- STEWART (J.S.), POLLOCK (D.J.), HOFFBRAND (A.V.), MOLLIN (D.L.) and BOOTH (C.C.).
A study of proximal and distal intestinal structure and absorptive function in idiopathic steatorrhea. (*Quart. J. Med.*, 36, 425-444, 1967.)
- STRANG (C.).
The Looser Milkman syndrome. Occurrence in a case of idiopathic steatorrhea. (*Brit. J. Surg.*, 38, 489-498, 1951.)
- TAYLOR (A.B.), WOLLAEGER (E.E.), COMFORT (M.W.) and POWER (M.H.).
Effects of cortison on non tropical sprue. (*Gastroenterology*, 20, 203-228, 1952.)

TENGSTROM (B.).

Critical evaluation of Cr⁵¹ - labelled serum albumin in the study of gastrointestinal protein loss. (*Scandin. Journ. Clin. Lab. Invest.*, 17, 299-304, 1965.)

THAYSEN (T.E.H.).

Non tropical sprue ; a study in idiopathic steatorrhea. (*Copenhagen-Levin and Munksgaard*, 1931.)

THOMAS (W.), MORGAN (M.), CONNOR (I.), HADDOCK (L.), BILLS (C.) and HOWARD (J.R.).

Studies of antirickettic activity in sera from patients with disorders of calcium metabolism and preliminary observations on the mode of transport of vitamin D in human serum. (*J. Clin. Invest.*, 58, 1078-1085, 1959.)

THOMPSON (G.R.), LEWIS (B.), BOOTH (C.C.).

Absorption of vitamin D₃-H³ in control subjects and patients with intestinal malabsorption. (*J. Clin. Invest.*, 45, 94-102, 1966.)

THOMPSON (G.R.), NEALE (G.), LEWIS (B.), WATTS (M.) and BOOTH (C.C.).

Plasma vitamin D - like activity and vitamin D absorption in man - in « L'ostéomalacie ». (Symposium publié par Hioco (D.). Masson, Edit., Paris, p. 337-342, 1967.)

THOMPSON (G.R.), OCKNER (R.K.) and ISSELBACHER (K.J.).

Effect of mixed micellar lipid on the absorption of cholesterol and vitamin D₃ into lymph. (*J. Clin. Invest.*, 48, 87-95, 1969.)

TOVERUD (S.U.).

The effect of parathyroid hormone and vitamin D on serum calcium in rats. (*Acta Physiol. Scand.*, 62, 391-406, 1964.)

TROUSSEAU (A.).

Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris, p. 453, J.B. Baillière et Fils, Paris, 1865.

VERBANCK (M.).

Diagnostic, causes et traitement de l'ostéomalacie. (*Acta Clinica Belgica*, 21, 351-379, 1966.)

VESIN (P.), ROBERTI (A.), MILHAUD (G.), DESBUQUOIS (G.) et VIGUIE (R.).

Entéropathie avec perte de protéines et de calcium due à une fistule lymphatico-duodénale. (*Arch. Mal. App. Dig.*, 54, 97-104, 1965.)

VIGNON (G.), CHAPUY (P.) et PANSU (D.).

L'ostéomalacie. A propos de 45 observations. (*Press. Médic.*, 76, 741-745, 1968.)

WASSERMAN (R.M.) and TAYLOR (A.N.).

Vitamin D₃ - induced calcium - Binding Protein in Chick Intestinal Mucosa. (*Science*, 152, 791-793, 1966.)

WENDT (M.).

Chronische Darmsteringen mit knochen-enthaltungen beim Erwachsenen und ihre Bazichungen zur cœliakie der Kinder. (*Med. Klin.*, 30, 187, 1934.)

WHITFIELD (A.G.W.), CRANE (C.W.), FRENCH (Y.M.) and BAILEY (T.J.).

Life without a pancreas. (*The Lancet*, 1965, I, 675-677.)

YOUNG (E.M.).

Treatment of a formidable case of sprue by diet : the value of strawberries. (*The Lancet*, 1903, I, 873-875.)

ZULL (J.E.), CZARNOWSKA-MISZTALE and LUCA (M.F. de).

Actinomycin D inhibition of vitamin D action. (*Science*, 149, 182-184, 1965.)

TABLE DES MATIÈRES

— Introduction	19
Chapitre I — Définitions	23
Chapitre II — Historique	29
Chapitre III — Observations personnelles :	
Cas 1	35
Cas 2	45
Cas 3	51
Cas 4	57
Cas 5	67
Cas 6	73
Cas 7	82
Cas 8	88
Tableaux récapitulatifs	96
Chapitre IV — Discussion anatomoclinique et étiologique	103
Chapitre V — Troubles parathyroïdiens	129
Chapitre VI — Pathogénie des ostéopathies	141
Chapitre VII — Traitement	155
— Conclusions	159
— Bibliographie	163

Imprimerie « LES NOUVELLES »
31, avenue Janvier :: RENNES

4^e TRIMESTRE 1969 - Dépôt légal 292

